

09/581402

PCT/JP98/05630

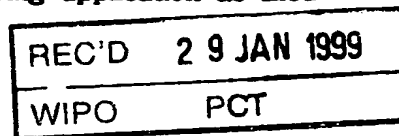
日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

5  
11.12.98

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.



出 願 年 月 日

Date of Application:

1997年12月12日

出 願 番 号

Application Number:

平成 9年特許願第362364号

出 願 人

Applicant (s):

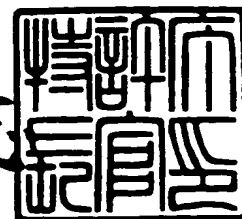
富士薬品工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT

1999年 1月18日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

伴佐山 建志



出証番号 出証特平10-3108124

特平 9-362364

【書類名】 特許願

【整理番号】 P-97NF239

【提出日】 平成 9年12月12日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07C259/04  
C07F 9/38  
C12N 9/99

【発明の名称】 新規なメタロプロテインナーゼ阻害剤

【請求項の数】 15

【発明者】

【住所又は居所】 富山県高岡市長慶寺530番地 富士薬品工業株式会社  
内

【氏名】 藤澤 哲則

【発明者】

【住所又は居所】 富山県高岡市長慶寺530番地 富士薬品工業株式会社  
内

【氏名】 小竹 慎二郎

【発明者】

【住所又は居所】 富山県高岡市長慶寺530番地 富士薬品工業株式会社  
内

【氏名】 本郷 和也

【発明者】

【住所又は居所】 富山県高岡市長慶寺530番地 富士薬品工業株式会社  
内

【氏名】 大谷 美和

【発明者】

【住所又は居所】 富山県高岡市長慶寺530番地 富士薬品工業株式会社  
内

【氏名】 安田 純子

【発明者】

【住所又は居所】 富山県高岡市長慶寺530番地 富士薬品工業株式会社  
内

【氏名】 森川 忠則

【特許出願人】

【識別番号】 390010205

【氏名又は名称】 富士薬品工業株式会社

【代表者】 竹田 雄一郎

【代理人】

【識別番号】 100097582

【郵便番号】 150

【住所又は居所】 東京都渋谷区渋谷1丁目10番7号  
グローリア宮益坂III 305

【弁理士】

【氏名又は名称】 水野 昭宣

【電話番号】 3406-0953

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 040408

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9502214

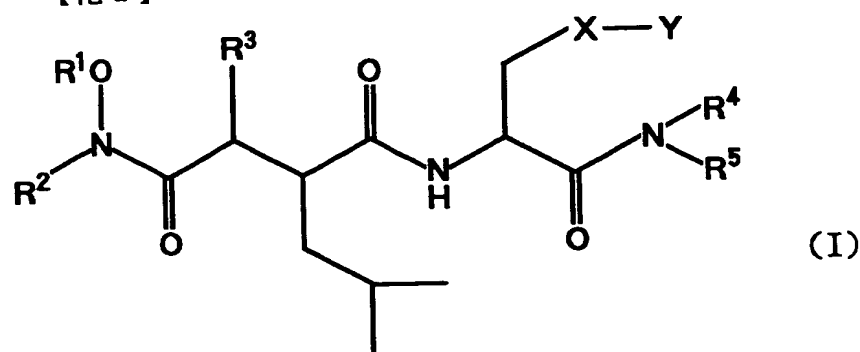
【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規なメタロプロテイナーゼ阻害剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(I)：

【化1】



〔式中、R<sup>1</sup>は、水素、置換されていてもよいアラルキル基、3個の置換分を有するシリル基、テトラヒドロピラニル基、置換されていてもよいアラルキロキシカルボニル基、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル基、置換されていてもよいアルキル基、または水酸基の保護基を表し、

R<sup>2</sup>は、水素、置換されていてもよいアラルキロキシカルボニル基、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、またはアミノ基の保護基を表し、

R<sup>3</sup>は、水素、水酸基、置換されていてもよいアルキル基、または置換されていてもよいアラルキル基を表し、

R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、同一又は異なっていてよく、水素、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよい複素環式基、またはアミノ基の保護基を表すか、あるいはR<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>はそれらの結合する窒素原子と一緒にあって、置換されていてもよい複素環式基を表し、

Xは、置換されていてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキレン基、または置換されていてもよいフェニレン基を表し、

Yは、-A-B基または-B基を表し、

A は、置換されていてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン基、酸素、硫黄、イミノ基、または置換されていてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキルイミノ基を表し、

B は、水素、アミノ基、アミジノ基、アシルイミドイル基、置換されていてもよいイミダゾリル基、保護されていてもよいビスホスホノメチリジン基、または保護されていてもよいビスホスホノヒドロキシメチリジン基を表す]

で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物。

【請求項2】 請求項1記載の一般式(I)において、

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、水素であり、

R<sup>3</sup>は、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 低級アルキル基、水酸基、アミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 低級アルキレン基、フェニル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 低級アルキレン基、グアニド置換フェニル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 低級アルキレン基、またはアミノ置換フェニル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 低級アルキレン基であり、

R<sup>4</sup>は、水素であり、

R<sup>5</sup>は、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 低級アルキル基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 低級シクロアルキル基、モノあるいはジ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 低級アルキルアミノ置換(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 低級アルキレン基、カルボキシ置換(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 低級アルキレン基、ヒドロキシ置換(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 低級アルキレン基、ビスホスホノヒドロキシメチリジン置換(C<sub>1</sub>-C<sub>11</sub>)アルキル基、テトラベンジルビスホスホノヒドロキシメチリジン置換(C<sub>1</sub>-C<sub>11</sub>)アルキル基、または窒素含有複素脂環式基であり、

X は、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン基、またはフェニレン基であり、

Y は、-A-B基または-B基であり、

B は、アミノ基、アミジノ基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 低級アシルイミドイル基、置換されていてもよいベンズイミドイル基、ビスホスホノメチリジン基、テトラ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 低級アルキルビスホスホノメチリジン基、トリ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 低級アルキルビスホスホノメチリジン基、ビスホスホノヒドロキシメチリジン基、テトラベンジルビスホスホノヒドロキシメチリジン基、または(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 低級アルキル置換イミダゾール-3-イル基で、

A は、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 低級アルキレン基、イミノ基、または(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 低級アルキレンイミノ基である

請求項1記載の化合物。

【請求項3】 請求項1記載の一般式(I)において、

$R^1$ 及び $R^2$ は、水素であり、

$R^3$ は、水酸基、メチル基、イソブチル基、アミノトリメチレン基、フェニルトリメチレン基、p-グアニドフェニルトリメチレン基、またはp-アミノフェニルトリメチレン基であり、

$R^4$ は、水素であり、

$R^5$ は、メチル基、シクロプロピル基、2-(N,N-ジメチルアミノ)エチレン基、2-カルボキシエチレン基、2-ヒドロキシエチレン基、2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチレン基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチレン基、6,6-ビスホスホノ-6-ヒドロキシヘキサメチレン基、テトラベンジル6,6-ビスホスホノ-6-ヒドロキシヘキサメチレン基、ピペリジル基、またはモルホリニル基であり、

Xは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、またはフェニレン基であり、

Yは、-A-B基または-B基であり、

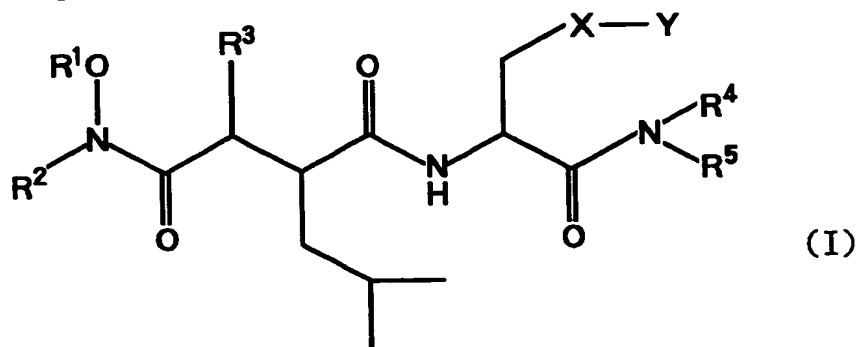
Bは、アミノ基、アミジノ基、アセトイミドイル基、プロピオンイミドイル基、ベンズイミドイル基、ビスホスホノメチリジン基、テトラエチルビスホスホノメチリジン基、トリエチルビスホスホノメチリジン基、テトラメチルビスホスホノメチリジン基、トリメチルビスホスホノメチリジン基、ビスホスホノヒドロキシメチリジン基、テトラベンジルビスホスホノヒドロキシメチリジン基、または2-メチルイミダゾール-3-イル基で、

Aは、イミノ基、メチレンイミノ基またはメチレン基である

請求項1記載の化合物。

【請求項4】 下記一般式（I）：

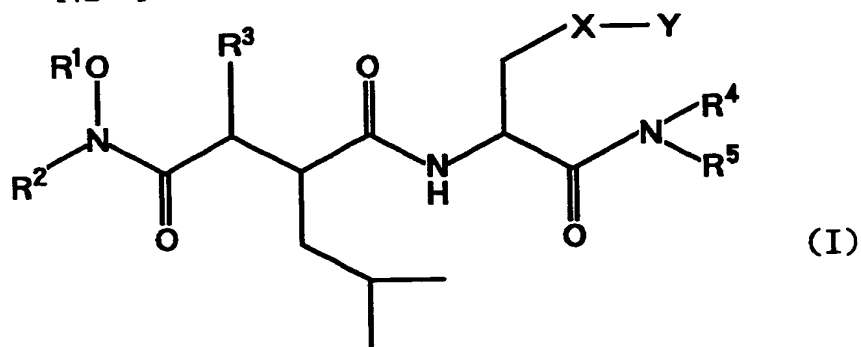
【化2】



〔式中、 $R^1 \sim R^5$ 、X 及び Y は、請求項1記載のものと同意義を有する〕  
で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物からなる群から選ばれた化合物と製薬学的に許容される担体とを含有することを特徴とする医薬及び／又は獣医組成物。

【請求項5】 下記一般式（I）：

【化3】



〔式中、 $R^1 \sim R^5$ 、X 及び Y は、請求項1記載のものと同意義を有する〕  
で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物からなる群から選ばれた化合物を含有することを特徴とするメタロプロテイナーゼ阻害剤。

【請求項6】 メタロプロテイナーゼが、マトリックスメタロプロテイナー

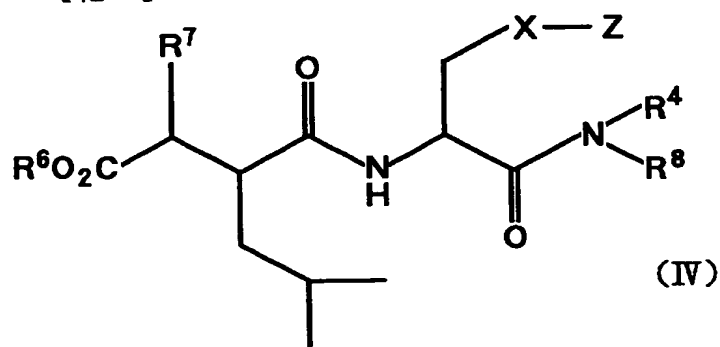
ゼ類に属するものの一つであり、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤であることを特徴とする請求項4記載の阻害剤。

【請求項7】 メタロプロテイナーゼが、腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 変換酵素に属するものの一つであり、TNF- $\alpha$ 変換酵素阻害剤であることを特徴とする請求項4記載の阻害剤。

【請求項8】 組織分解に関する病気の予防及び／または治療に、請求項1記載の一般式(I)の化合物を使用すること。

【請求項9】 下記一般式(IV)：

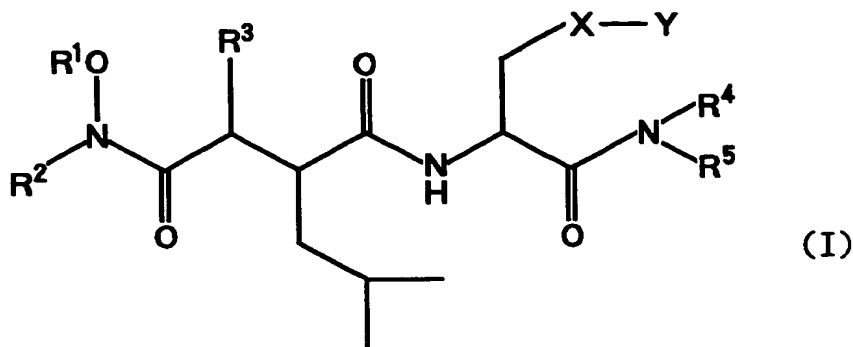
【化4】



で表される化合物のエステル部位をアミド結合含有部位に変換し、所望により $R^7$ 、 $R^8$ 及びZを目的の官能基である $R^3$ 、 $R^5$ 及びYにそれぞれ変換するか、あるいは上記一般式(IV)で表される化合物を、所望により $R^7$ 、 $R^8$ 及びZを目的の官能基である $R^3$ 、 $R^5$ 及びYにそれぞれ変換し、ついでそのエステル部位をアミド結合含有部位に変換することを特徴とする、下記一般式(I)：



【化5】



で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物からなる群から選ばれた化合物の製造方法

〔式中、 $R^1 \sim R^5$ 、X 及び Y は、請求項1記載のものと同意義を有し、

$R^6$ は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアラルキル基、またはカルボキシ基の保護基を表し、

$R^7$ は、上記 $R^3$ と同意義のもの、あるいは保護された水酸基、保護されたグアニド置換フェニル( $C_1-C_4$ ) 低級アルキレン基、保護されたアミノ置換フェニル( $C_1-C_4$ ) 低級アルキレン基、ニトロ置換フェニル( $C_1-C_4$ ) 低級アルキレン基、保護されたアミノ( $C_1-C_4$ ) 低級アルキレン基、またはニトロ( $C_1-C_4$ ) 低級アルキレン基を表し、

$R^8$ は、上記 $R^5$ と同意義のもの、あるいは保護されたカルボキシ置換( $C_1-C_4$ ) 低級アルキレン基、保護されたヒドロキシ置換( $C_1-C_4$ ) 低級アルキレン基、保護されたビスホスホノヒドロキシメチリジン置換( $C_1-C_{11}$ )アルキル基、または保護された窒素含有複素脂環式基を表し、

Z は、上記Y と同意義のもの、あるいは-A-E基（ここで Aは、前記と同意義であり、E は、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ( $C_1-C_{11}$ ) アルキル基、保護されたアミノ基、保護されたグアニド基、保護されたアミジノ基、保護された低級アシルイミドイル基、保護されたベンズイミドイル基、保護されたビスホスホノメチリジン基、保護されたビスホスホノヒドロキシメチリジン基、または保護された( $C_1-C_{11}$ )アルキル置換イミダゾール-3-イル基を

表す)を表す]。

【請求項10】 請求項9記載の一般式(IV)において、

$R^6$ は、( $C_1-C_6$ )アルキル基、ベンジル基、置換されたベンジル基、フェナシル基、または2,2,2-トリクロロエチル基を表し、

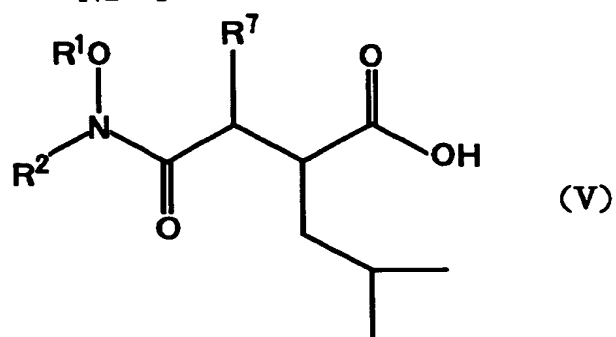
$R^7$ は、 $R^3$ と同意義のもの、あるいは保護されたp-グアニドフェニルトリメチレン基、保護されたp-アミノフェニルトリメチレン基、ニトロフェニルプロピレン基、保護されたアミノトリメチレン基、またはニトロトリメチレン基を表し、

$R^8$ は、 $R^5$ と同意義のもの、あるいは保護された2-カルボキシエチレン基、保護された2-ヒドロキシエチレン基、保護された2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチレン基、保護された2-ヒドロキシ-1-メチルエチレン基、または保護された6,6-ビスホスホノ-6-ヒドロキシヘキサメチレン基を表し、

Zは、Yと同意義のもの、あるいは-A-F基(ここでAは、前記と同意義であり、Fは、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシメチレン基、保護されたアミノ基、保護されたグアニド基、保護されたアミノ基、保護されたアセトイミドイル基、保護されたプロピオンイミドイル基、保護されたベンズイミドイル基、保護されたビスホスホノメチリジンイミノ基、または保護されたビスホスホノヒドロキシメチリジン基を表す)である、請求項9記載の製造方法。

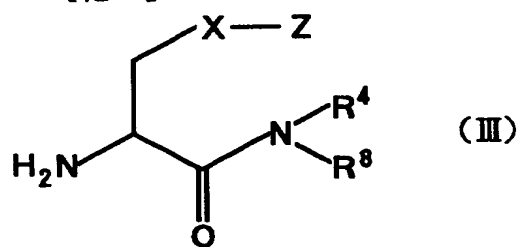
【請求項 11】 下記一般式 (V) :

【化 6】

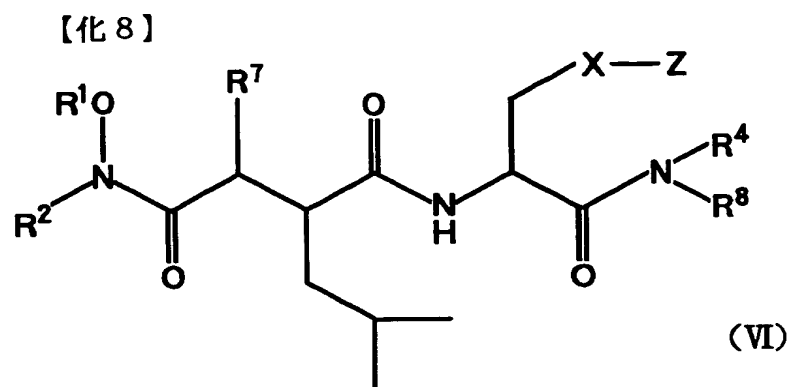


で表されるヒドロキサム酸骨格含有のコハク酸誘導体と、下記一般式 (III) :

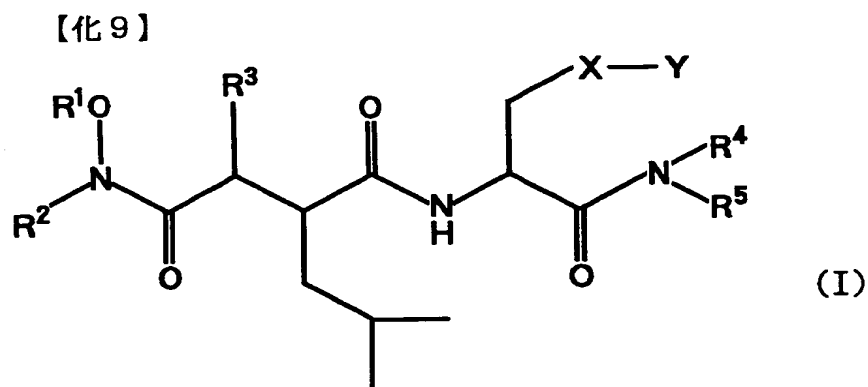
【化 7】



で表されるアミン誘導体とを反応させ、得られた下記一般式 (VI) :



で表される化合物を得、必要に応じて $R^7$ 、 $R^8$ 及び $Z$ を目的とする官能基である $R^3$ 、 $R^5$ 及び $Y$ にそれぞれ変換することを特徴とする、下記一般式(I)：

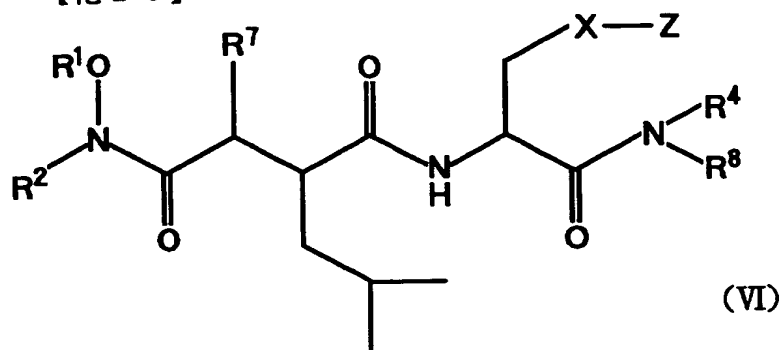


で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物からなる群から選ばれた化合物の製造方法

〔式中、 $R^1 \sim R^5$ 、 $X$  及び $Y$  は、請求項1記載のものと同意義を有し、 $R^7$ 、 $R^8$ 及び $Z$  は、請求項9記載のものと同意義を有する〕。

【請求項12】 下記一般式(VI)：

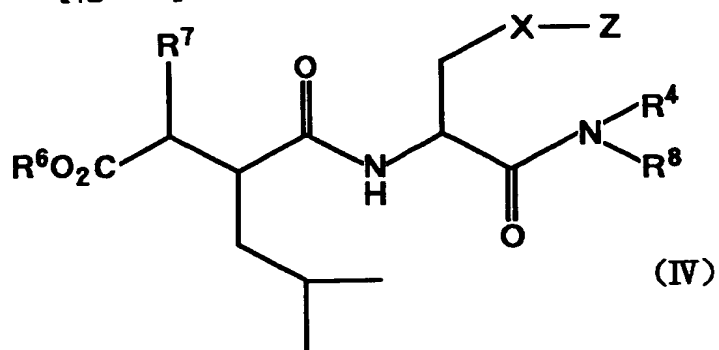
【化10】



〔式中、 $R^1 \sim R^5$ 、X 及びY は、請求項1記載のものと同意義を有し、 $R^7$ 、 $R^8$ 及びZ は、請求項9記載のものと同意義を有する〕  
で表される化合物、またはその塩。

【請求項13】 下記一般式(IV)：

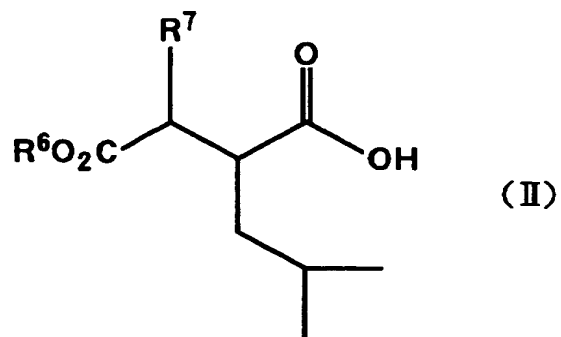
【化11】



〔式中、 $R^4$ 及びX は、請求項1記載のものと同意義を有し、 $R^6 \sim R^8$ 及びZ は、請求項9記載のものと同意義を有する〕  
で表される化合物、またはその塩。

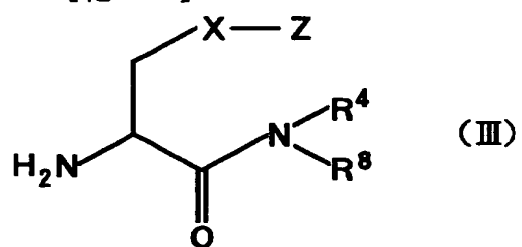
【請求項14】 下記一般式（II）：

【化12】



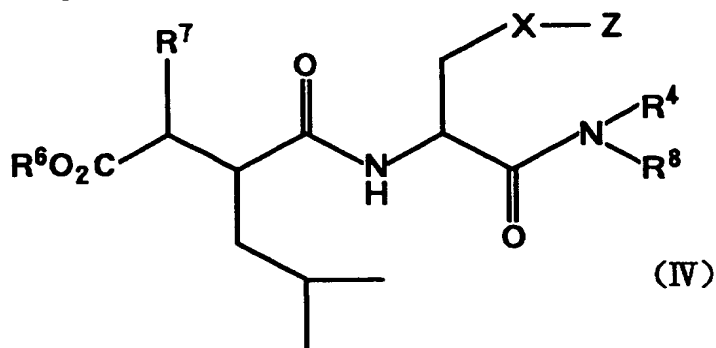
で表されるコハク酸誘導体と、下記一般式（III）：

【化13】



で表されるアミン誘導体とを反応させることを特徴とする、下記一般式（IV）：  
：

【化14】

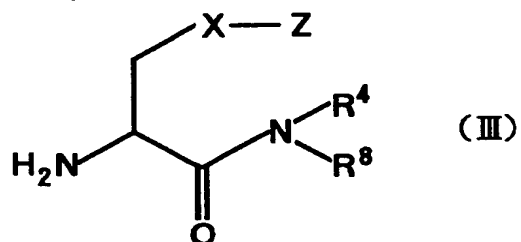


〔式中、 $R^4$ 及びX は、請求項1記載のものと同意義を有し、 $R^6 \sim R^8$ 及びZ は、請求項9記載のものと同意義を有する〕

で表される化合物、またはその塩の製造方法。

【請求項15】 下記一般式 (III) :

【化15】



〔式中、 $R^4$ 及びX は、請求項1記載のものと同意義を有し、 $R^8$ 及びZ は、請求項9記載のものと同意義を有する〕

で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、メタロプロテイナーゼを阻害する新規な化合物、その製造中間体及びそれらの製造方法に関する。より好ましくは、本発明は、脊椎動物由来のマトリックスメタロプロテイナーゼ類(MMPs)及び、または腫瘍壊死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )変換酵素を阻害する、経口吸収性など生物活性に優れている新規な化合物、その製造中間体およびそれらの製造方法に関する。

【0002】

## 【従来技術】

メタロプロテイナーゼの中でマトリックスメタロプロテイナーゼ類(MMPs)は亜鉛を含有するエンドプロテイナーゼに属し、結合組織中の細胞外マトリックスの分解に関与している。現在までに、MMPsには十数種類のMMPが存在することが知られており健常人ではこれら酵素の発現は厳密に制御されているが、アルツハイマー、パーキンソン病、脾炎、潰瘍性大腸炎、アフタ性潰瘍、気管支喘息、自己免疫性疾患(慢性関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、クローン病、自己免疫性疾患における貧血)、変形性関節症、歯周病疾患、角膜潰瘍、ぶどう膜炎、各種水疱症(先天性表皮水疱症、後天性表皮水疱症、晩発性皮膚ポルフィリン症、類天疱瘡、尋常性天疱瘡)、難治性皮膚潰瘍(褥瘡、放射線治療患者における皮膚潰瘍、糖尿病患者における皮膚潰瘍、閉塞性動脈硬化症患者における皮膚潰瘍)、骨粗鬆症、ベーチェット病、血管新生(癌増殖に随伴する、リンパ種、卵巣癌、転移および浸潤)、悪液質、各種感染症(マラリア、C型肝炎、HIV感染症、結核、敗血症)、各種心疾患(再狭窄、うっ血性心疾患、粥状動脈硬化症)、移植片拒絶反応、移植片対宿主病、多発性硬化症、乾癬、糖尿病、腎炎、分裂病、うつ病などの場合、MMPsの異常亢進が見られ、これらが細胞外マトリックスの破壊に関与していると考えられている; 文献 [D.Brown et al., Current Eye Research, 12, 571(1993) / Y. Okada et al., Virchow Archiv B Cell Pathol., 59, 305(1990) / W.G.Stetler-Stevenson, Cancer and Metastasis Reviews, 9,289(1990) / H.Birkedal-Hansen et al., Critical Reviews in Oral Biology and



Medicine, 4(2),197(1993) ] 。

一方、TNF- $\alpha$  は分子量26K の膜結合型前駆体として産生され、細胞外への放出が過度の場合、敗血症、慢性関節リウマチ等の疾病を引き起こすと考えられている。近年、TNF- $\alpha$  の放出を引き起こす酵素 (TNF- $\alpha$  変換酵素) がメタロプロテイナーゼであり、MMPs阻害剤によりその活性が制御されることが報告された [A. J. H. Gearing et al., Journal of Leukocyte Biology, 57, 774(1995), K. M. Mohler et al., Nature, 370, 218(1994), G. M. McGeehan et al., Nature, 370, 558(1994)] 。

#### 【0003】

したがって、上記の如き疾患の場合には、これら酵素の作用を阻害することが有効な治療手段となる。従来、MMPs阻害作用を有する化合物としては、リン酸誘導体、ヒドロキサム酸誘導体、メルカプト基を有する誘導体およびカルボキシル基を有する誘導体の4 系統に分類される化合物が知られている。特にヒドロキサム酸誘導体に関しては様々な骨格を有する化合物が提案されており (米国特許第4599361 号明細書、欧州特許出願公開第575844 A2 号明細書、米国特許第5412145 号明細書、国際公開第92/13831号、米国特許第5183900 号明細書、国際公開第94/02447号、欧州特許出願公開第606046 A1 号明細書および英国特許出願公開第2268933A号明細書参照)、これら多くの化合物は、各種MMPsに対して高い阻害活性を有している。これに対し、国際公開第96/33968号には、問題であった水に対する溶解性を飛躍的に向上せしめた化合物が開示されている。

#### 【0004】

##### 【発明が解決しようとする課題】

医薬を投与する場合、例えば、注射剤などでは患者に対する負担が大きいばかりでなく、患者自らによる薬物の摂取の上からはその簡易性等の面で大きな問題を有している。さらに組織分解に関する疾病は、慢性化している場合が多く長期に渡って薬物を適用しなければならない。そうした場合経口投与が最も適した投与ルートと考えられる。しかし、従来化合物ではこの様な経口的に薬物を適用することは困難であり、治療剤として有効に利用されていない現状にある。

#### 【0005】

【課題を解決するための手段】

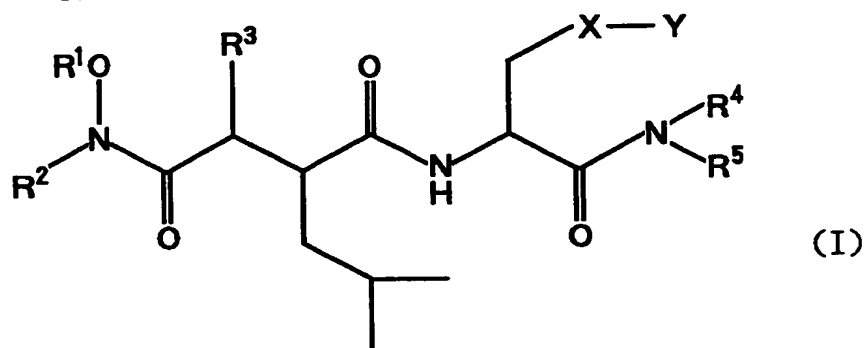
本発明者らはMMPsに対して高い阻害活性を有するヒドロキサム酸誘導体に着目し、その利用性を高めるため、鋭意研究を行った。その結果、高いメタロプロテイナーゼ阻害活性を有しているばかりでなく、上記の化合物群と比較して飛躍的に経口吸収性などの生体での薬物の利用性や生物活性を向上せしめた新規なヒドロキサム酸誘導体を見出し、本発明を完成した。

【0006】

すなわち、本発明は、

〔1〕 下記一般式（I）：

【化16】



〔式中、R<sup>1</sup>は、水素、置換されていてもよいアラルキル基、3個の置換分を有するシリル基、テトラヒドロピラニル基、置換されていてもよいアラルキロキシカルボニル基、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル基、置換されていてもよいアルキル基、または水酸基の保護基を表し、

R<sup>2</sup>は、水素、置換されていてもよいアラルキロキシカルボニル基、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、またはアミノ基の保護基を表し、

R<sup>3</sup>は、水素、水酸基、置換されていてもよいアルキル基、または置換されていてもよいアラルキル基を表し、

R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、同一又は異なっていてよく、水素、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよい複素環式

基、またはアミノ基の保護基を表すか、あるいは $R^4$ 及び $R^5$ はそれらの結合する窒素原子と一緒にあって、置換されていてもよい複素環式基を表し、

X は、置換されていてもよい( $C_1-C_6$ ) アルキレン基、または置換されていてもよいフェニレン基を表し、

Y は、-A-B基または-B基を表し、

A は、置換されていてもよい( $C_1-C_6$ ) アルキレン基、酸素、硫黄、イミノ基、または置換されていてもよい( $C_1-C_6$ ) アルキルイミノ基を表し、

B は、水素、アミノ基、アミジノ基、アシルイミドイル基、置換されていてもよいイミダゾリル基、保護されていてもよいビスホスホノメチリジン基、または保護されていてもよいビスホスホノヒドロキシメチリジン基を表す]

で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物；

【0007】

〔2〕 上記〔1〕記載の一般式(I)において、

$R^1$ 及び $R^2$ は、水素であり、

$R^3$ は、( $C_1-C_4$ ) 低級アルキル基、水酸基、アミノ( $C_1-C_4$ ) 低級アルキレン基、フェニル( $C_1-C_4$ ) 低級アルキレン基、グアニド置換フェニル( $C_1-C_4$ ) 低級アルキレン基、またはアミノ置換フェニル( $C_1-C_4$ ) 低級アルキレン基であり、

$R^4$ は、水素であり、

$R^5$ は、( $C_1-C_4$ ) 低級アルキル基、( $C_3-C_7$ ) 低級シクロアルキル基、モノあるいはジ( $C_1-C_4$ ) 低級アルキルアミノ置換( $C_1-C_4$ ) 低級アルキレン基、カルボキシ置換( $C_1-C_4$ ) 低級アルキレン基、ヒドロキシ置換( $C_1-C_6$ ) 低級アルキレン基、ビスホスホノヒドロキシメチリジン置換( $C_1-C_{11}$ ) アルキル基、テトラベンジルビスホスホノヒドロキシメチリジン置換( $C_1-C_{11}$ ) アルキル基、または窒素含有複素脂環式基であり、

X は、( $C_1-C_6$ ) アルキレン基、またはフェニレン基であり、

Y は、-A-B基または-B基であり、

B は、アミノ基、アミジノ基、( $C_1-C_4$ ) 低級アシルイミドイル基、置換されていてもよいベンズイミドイル基、ビスホスホノメチリジン基、テトラ( $C_1-C_4$ ) 低級アルキルビスホスホノメチリジン基、トリ( $C_1-C_4$ ) 低級アルキルビスホスホノ

メチリジン基、ビスホスホノヒドロキシメチリジン基、テトラベンジルビスホスホノヒドロキシメチリジン基、または(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 低級アルキル置換イミダゾール-3-イル基で、

A は、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 低級アルキレン基、イミノ基、または(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 低級アルキレンイミノ基である、上記〔1〕記載の化合物；

【0008】

〔3〕 上記〔1〕記載の一般式 (I) において、

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、水素であり、

R<sup>3</sup>は、水酸基、メチル基、イソブチル基、アミノトリメチレン基、フェニルトリメチレン基、p-グアニドフェニルトリメチレン基、またはp-アミノフェニルトリメチレン基であり、

R<sup>4</sup>は、水素であり、

R<sup>5</sup>は、メチル基、シクロプロピル基、2-(N,N-ジメチルアミノ)エチレン基、2-カルボキシエチレン基、2-ヒドロキシエチレン基、2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチレン基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチレン基、6,6-ビスホスホノ-6-ヒドロキシヘキサメチレン基、テトラベンジル6,6-ビスホスホノ-6-ヒドロキシヘキサメチレン基、ピペリジル基、またはモルホリニル基であり、

X は、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、またはフェニレン基であり、

Y は、-A-B基または-B基であり、

B は、アミノ基、アミジノ基、アセトイミドイル基、プロピオンイミドイル基、ベンズイミドイル基、ビスホスホノメチリジン基、テトラエチルビスホスホノメチリジン基、トリエチルビスホスホノメチリジン基、テトラメチルビスホスホノメチリジン基、トリメチルビスホスホノメチリジン基、ビスホスホノヒドロキシメチリジン基、テトラベンジルビスホスホノヒドロキシメチリジン基、または2-メチルイミダゾール-3-イル基で、

A は、イミノ基、メチレンイミノ基またはメチレン基である

上記〔1〕記載の化合物；

【0009】

〔4〕 上記〔1〕記載の一般式（I）で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物からなる群から選ばれた化合物と製薬学的に許容される担体とを含有することを特徴とする医薬及び／又は獣医組成物；

〔5〕 上記〔1〕記載の一般式（I）で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物からなる群から選ばれた化合物を含有することを特徴とするメタロプロテイナーゼ阻害剤；

〔6〕 メタロプロテイナーゼが、マトリックスメタロプロテイナーゼ類に属するものの一つであり、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤であることを特徴とする上記〔4〕記載の阻害剤；

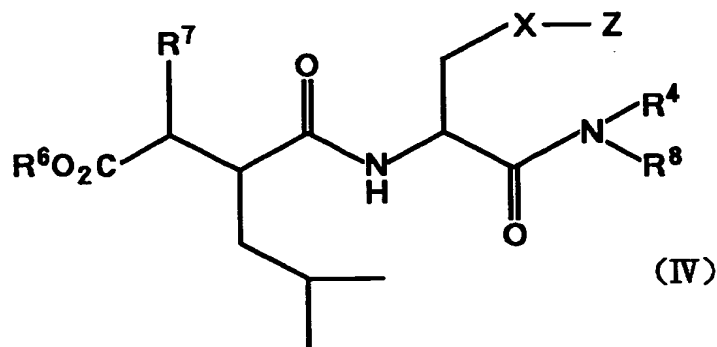
〔7〕 メタロプロテイナーゼが、腫瘍壊死因子- $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）変換酵素に属するものの一つであり、TNF- $\alpha$ 変換酵素阻害剤であることを特徴とする上記〔4〕記載の阻害剤；

〔8〕 組織分解に関する病気の予防及び／または治療に、上記〔1〕記載の一般式（I）の化合物を使用すること；

〔0010〕

〔9〕 下記一般式（IV）：

〔化17〕



で表される化合物のエステル部位をアミド結合含有部位に変換し、所望により $R^7$ 、 $R^8$ 及び $Z$ を目的の官能基である $R^3$ 、 $R^5$ 及び $Y$ にそれぞれ変換するか、あるいは上記一般式（IV）で表される化合物を、所望により $R^7$ 、 $R^8$ 及び $Z$ を目的の官能基である $R^3$ 、 $R^5$ 及び $Y$ にそれぞれ変換し、ついでそのエステル部位をアミド結合

含有部位に変換することを特徴とする、上記〔1〕記載の一般式（I）で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物からなる群から選ばれた化合物の製造方法

〔式中、 $R^1 \sim R^5$ 、X 及び Y は、上記〔1〕記載のものと同意義を有し、

$R^6$  は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアラルキル基、またはカルボキシ基の保護基を表し、

$R^7$  は、上記  $R^3$  と同意義のもの、あるいは保護された水酸基、保護されたグアニド置換フェニル ( $C_1-C_4$ ) 低級アルキレン基、保護されたアミノ置換フェニル ( $C_1-C_4$ ) 低級アルキレン基、ニトロ置換フェニル ( $C_1-C_4$ ) 低級アルキレン基、保護されたアミノ ( $C_1-C_4$ ) 低級アルキレン基、またはニトロ ( $C_1-C_4$ ) 低級アルキレン基を表し、

$R^8$  は、上記  $R^5$  と同意義のもの、あるいは保護されたカルボキシ置換 ( $C_1-C_4$ ) 低級アルキレン基、保護されたヒドロキシ置換 ( $C_1-C_4$ ) 低級アルキレン基、保護されたビスホスホノヒドロキシメチリジン置換 ( $C_1-C_{11}$ ) アルキル基、または保護された窒素含有複素脂環式基を表し、

Z は、上記 Y と同意義のもの、あるいは -A-E 基（ここで A は、前記と同意義であり、E は、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ ( $C_1-C_{11}$ ) アルキル基、保護されたアミノ基、保護されたグアニド基、保護されたアミジノ基、保護された低級アシルイミドイル基、保護されたベンズイミドイル基、保護されたビスホスホノメチリジン基、保護されたビスホスホノヒドロキシメチリジン基、または保護された ( $C_1-C_{11}$ ) アルキル置換イミダゾール-3-イル基を表す）を表す〕；

【0011】

〔10〕 上記〔9〕記載の一般式（IV）において、

$R^6$  は、( $C_1-C_6$ ) アルキル基、ベンジル基、置換されたベンジル基、フェナシル基、または 2,2,2-トリクロロエチル基を表し、

$R^7$  は、 $R^3$  と同意義のもの、あるいは保護された p-グアニドフェニルトリメチレン基、保護された p-アミノフェニルトリメチレン基、ニトロフェニルプロピレン基、保護されたアミノトリメチレン基、またはニトロトリメチレン基を表し、

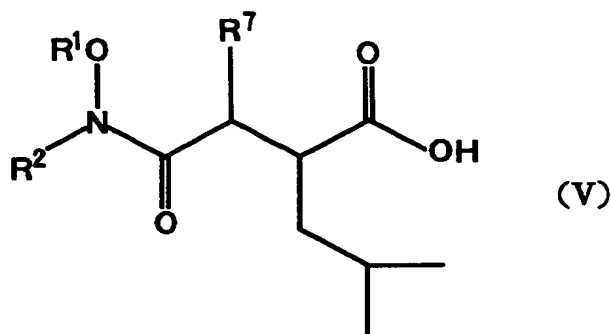
$R^8$ は、 $R^5$ と同意義のもの、あるいは保護された2-カルボキシエチレン基、保護された2-ヒドロキシエチレン基、保護された2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチレン基、保護された2-ヒドロキシ-1-メチルエチレン基、または保護された6,6-ビスホスホノ-6-ヒドロキシヘキサメチレン基を表し、

Zは、Yと同意義のもの、あるいは-A-F基（ここでAは、前記と同意義であり、Fは、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシメチレン基、保護されたアミノ基、保護されたグアニド基、保護されたアミノ基、保護されたアセトイミドイル基、保護されたプロピオンイミドイル基、保護されたベンズイミドイル基、保護されたビスホスホノメチリジンイミノ基、または保護されたビスホスホノヒドロキシメチリジン基を表す）である、上記〔9〕記載の製造方法；

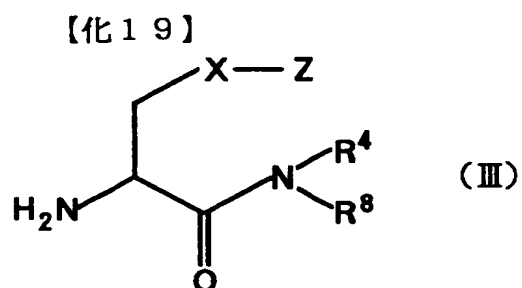
【0012】

〔11〕 下記一般式（V）：

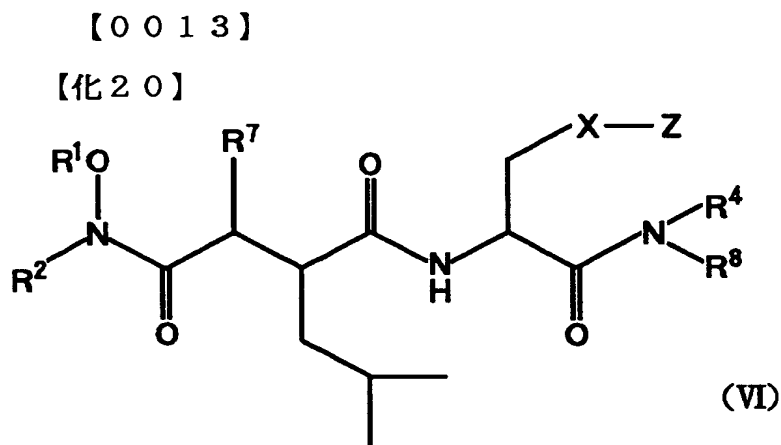
【化18】



で表されるヒドロキサム酸骨格含有のコハク酸誘導体と、下記一般式（III）：



で表されるアミン誘導体とを反応させ、得られた下記一般式 (VI) :



で表される化合物を得、必要に応じて $R^7$ 、 $R^8$ 及び $Z$ を目的とする官能基である $R^3$ 、 $R^5$ 及び $Y$ にそれぞれ変換することを特徴とする、上記〔1〕記載の一般式 (I) で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物からなる群から選ばれた化合物の製造方法

〔式中、 $R^1 \sim R^5$ 、 $X$  及び $Y$  は、上記〔1〕記載のものと同意義を有し、

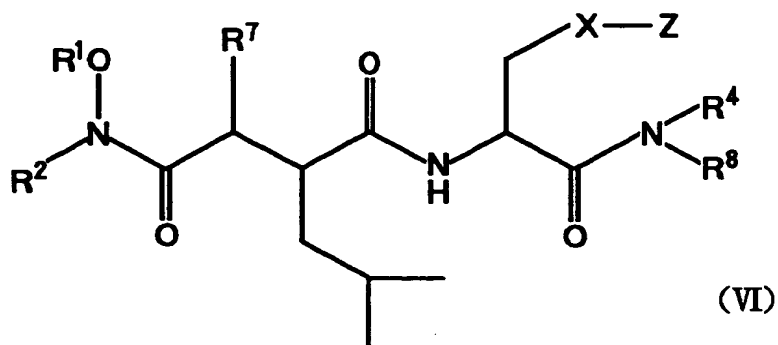
$R^7$ 、 $R^8$  及び $Z$  は、上記〔9〕記載のものと同意義を有する〕；

【0014】



〔12〕 下記一般式 (VI) :

〔化21〕



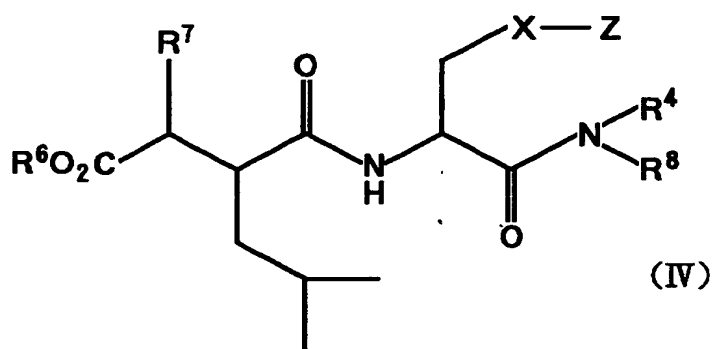
〔式中、 $R^1 \sim R^5$ 、X 及び Y は、上記〔1〕記載のものと同意義を有し、  
 $R^7$ 、 $R^8$  及び Z は、上記〔9〕記載のものと同意義を有する〕

で表される化合物、またはその塩；

〔0015〕

〔13〕 下記一般式 (IV) :

〔化22〕



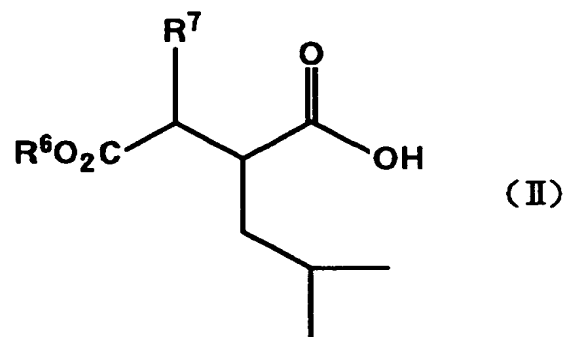
〔式中、 $R^4$  及び X は、上記〔1〕記載のものと同意義を有し、 $R^6 \sim R^8$  及び Z は、  
 上記〔9〕記載のものと同意義を有する〕

で表される化合物、またはその塩；

〔0016〕

〔14〕 下記一般式 (II) :

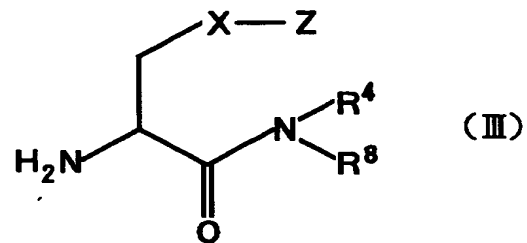
【化23】



で表されるコハク酸誘導体と、下記一般式 (III) :

【0017】

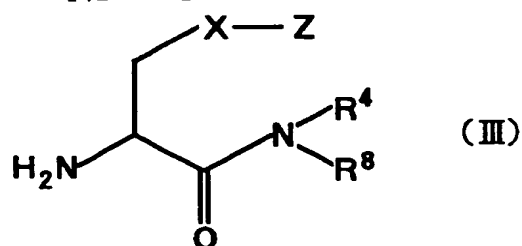
【化24】



で表されるアミン誘導体とを反応させることを特徴とする、上記〔9〕記載の一般式 (IV) で表される化合物、またはその塩の製造方法；及び

〔15〕 下記一般式 (III) :

〔化25〕



〔式中、 $R^4$ 及びX は、上記〔1〕記載のものと同意義を有し、 $R^8$ 及びZ は、上記〔9〕記載のものと同意義を有する〕

で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物を提供する。

〔0018〕

別の態様では、本発明は、

〔16〕 一般式 (I) 〔式中、 $R^1$ は水素または水酸基の保護基を表し、

$R^2$ は水素またはアミノ基の保護基を表し、

$R^3$ は水素、水酸基、未置換又は置換の ( $C_1-C_6$ ) アルキレン基、未置換又は置換のアリール ( $C_1-C_6$ ) アルキレン基を表し、

$R^4$ 及び $R^5$ は、同一又は異なって、水素、未置換又は置換の ( $C_1-C_{11}$ ) アルキレン基、( $C_3-C_6$ ) シクロアルキル基又はヘテロサイクリル基を表し、

Xは ( $C_1-C_6$ ) アルキレン基またはフェニレン基を表し、

Yは-A-B基またはB 基を表し (ここでA は ( $C_1-C_6$ ) アルキレン基、イミノ基または ( $C_1-C_6$ ) アルキレンイミノ基を表し、B は水素、アミノ基、アミジノ基、アシルイミドイル基、未置換又は置換のイミダゾリル基、保護されてもよいビスホスホノメチリジン基または保護されてもよいビスホスホノヒドロキシメチリジン基を表す) で表される化合物、またはその立体異性体、並びに製薬学的に許容されるその塩或いは溶媒和物；

〔17〕 前記一般式 (I) において、 $R^1$ 及び $R^2$ が水素であり、

$R^3$ がメチル基、水酸基、イソブチル基、アミノトリメチレン基、フェニルトリメチレン基、p-グアニドフェニルトリメチレン基またはp-アミノフェニルトリメチレン基であり、

$R^4$ が水素であり、

$R^5$ がメチル基、シクロプロピル基、2-(N,N-ジメチルアミノ)エチレン基、2-カルボキシエチレン基、2-ヒドロキシエチレン基、2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチレン基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチレン基、6,6-ビスホスホノ-6-ヒドロキシヘキサメチレン基、テトラベンジル6,6-ビスホスホノ-6-ヒドロキシヘキサメチレン基、ピペリジル基またはモルホリニル基であり、

Xがメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基またはフェニレン基であり、

YにおけるBがアミノ基、アミジノ基、アセトイミドイル基、プロピオンイミドイル基、ベンズイミドイル基、ビスホスホノメチリジン基、テトラエチルビスホスホノメチリジン基、トリエチルビスホスホノメチリジン基、テトラメチルビスホスホノメチリジン基、トリメチルビスホスホノメチリジン基、ビスホスホノヒドロキシメチリジン基、テトラベンジルビスホスホノヒドロキシメチリジン基、2-メチルイミダゾール-3-イル基であり、

Y=A-Bである場合、Bはイミノ基、メチレンイミノ基、メチレン基である上記〔16〕記載の化合物；

【0019】

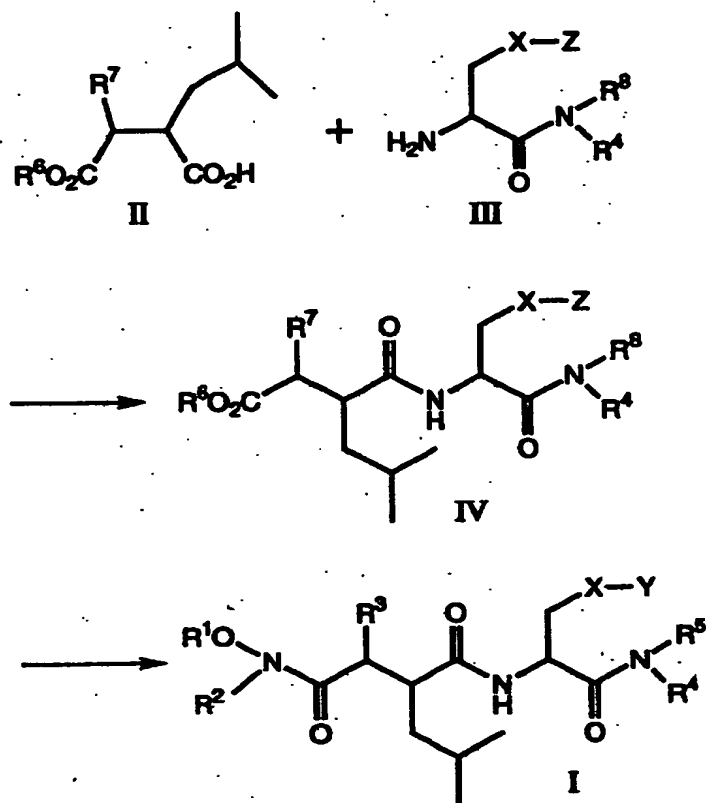
〔18〕 前記一般式(I)で表される化合物、またはその立体異性体、並びに製薬学的に許容されるその塩或いは溶媒和物から選択された一種または二種以上の化合物を有効成分として含有しマトリックスメタロプロテイナーゼ類(MMPs)及び、又は腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )変換酵素の活性を阻害することを特徴とするメタロプロテイナーゼ阻害剤；

〔19〕 組織分解に関する病気の予防及び／または治療に、前記一般式(I)で表される化合物を含むマトリックスメタロプロテイナーゼ類(MMPs)及び／又は腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )変換酵素の活性を阻害することを特徴とするメタロプロテイナーゼ阻害剤を使用すること；

[0020]

[20] 前記一般式(I)の化合物の製造法であって、

【化26】



(i) 一般式(II)のコハク酸誘導体と一般式(III)のアミン誘導体とを反応させ、一般式(IV)で表されるエステル化合物とした後、所望により、 $R^7$ 、 $R^8$ 及びZを目的の官能基である $R^3$ 、 $R^5$ 及びYにそれぞれ変換し、エステル部位をアミド化合物に変換するか、あるいは

(ii)一般式(II)のコハク酸誘導体と一般式(III)のアミン誘導体とを反応させ、一般式(IV)で表されるエステル化合物とした後、エステル部位をアミド化合物に変換し、所望により、 $R^7$ 、 $R^8$ 及びZを目的の官能基である $R^3$ 、 $R^5$ 及びYにそれぞれ変換することを特徴とする一般式(I)で表される化合物またはその立体異性体、並びに製薬学的に許容されるその塩あるいは溶媒和物の製造法

(式中、 $R^1 \sim R^5$ は前記と同意義であり、

$R^6$ は、カルボキシル基の保護基 ( $C_1-C_6$ ) アルキル基、ベンジル基、置換ベンジル基、フェナシル基または2,2,2-トリクロロエチル基) を表し、

$R^7$ は $R^3$ と同意義か、または保護されたp-グアニドフェニルトリメチレン基、保護されたp-アミノフェニルトリメチレン基、ニトロフェニルプロピレン基、保護されたアミノトリメチレン基、ニトロトリメチレン基を表し、

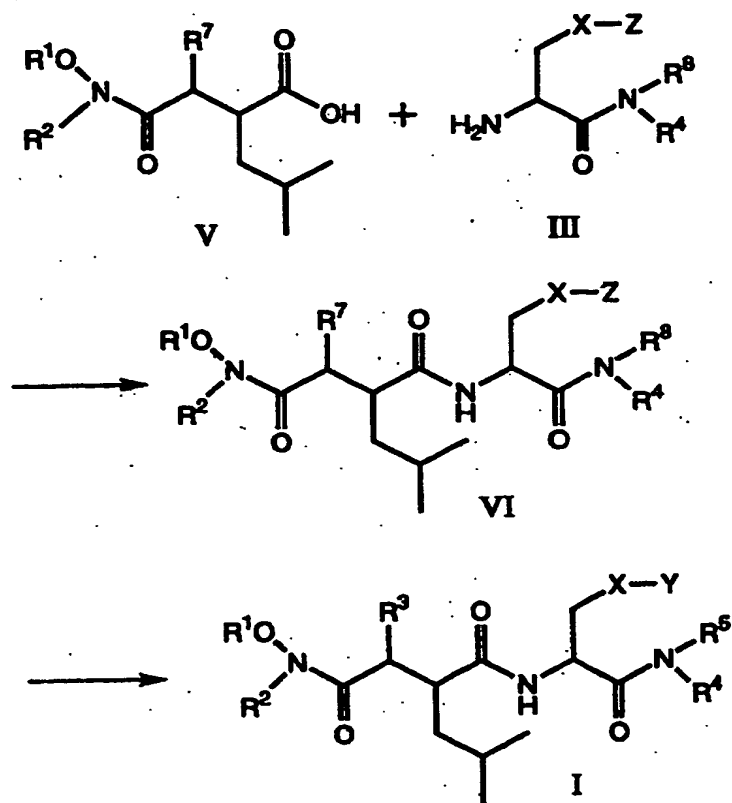
$R^8$ は $R^5$ と同意義か、または保護された2-カルボキシエチレン基、保護された2-ヒドロキシエチレン基、保護された2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチレン基、保護された2-ヒドロキシ-1-メチルエチレン基、保護された6,6-ビスホスホノ-6-ヒドロキシヘキサメチレン基を表し、

ZはYと同意義か、またはA-G基を表す(ここでAは前記と同意義であり、Gはニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシメチレン基、保護されたアミノ基、保護されたグアニド基、保護されたアミジノ基、保護されたアセトイミドイル基、保護されたプロピオンイミドイル基、保護されたベンズイミドイル基、保護されたビスホスホノメチリジン基、保護されたビスホスホノヒドロキシメチリジン基を表す) ; 及び

【0021】

〔21〕 前記一般式 (I) の化合物の製造法であって、

【化27】



保護されたヒドロキサム酸骨格を有するコハク酸誘導体(V) と一般式(III) のアミン誘導体とを反応させ、一般式(VI)で表される保護された前駆体とした後、所望によりR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>及びZ を目的の官能基であるR<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>及びY にそれぞれ変換することを特徴とする一般式(I) で表される化合物またはその立体異性体、並びに製薬学的に許容されるその塩あるいは溶媒和物の製造法

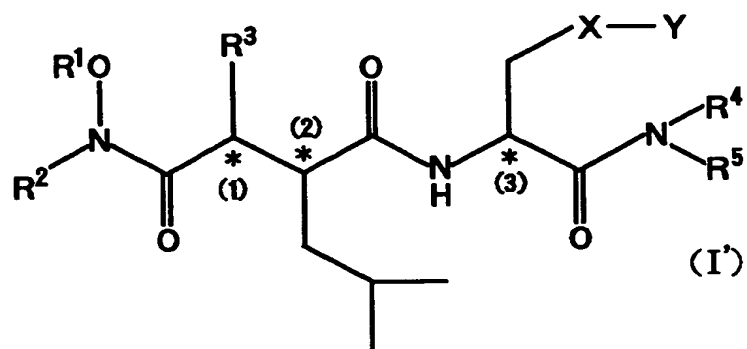
(式中、R<sup>1</sup>~R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>及びX ~Z は前記と同意義である) を提供する。

【0022】

上記一般式 (I) の化合物のうちには、下記の式で示されるように、\*で示された光学活性炭素が存在することは明らかである。かくして、本発明の化合物の概念の範囲には、上記〔1〕記載の化合物の幾何異性体、立体異性体、各光学活性体、ラセミ体、互変異性体の他、その代謝誘導体が含まれることは理解されね

ばならない。

【化 2 8】



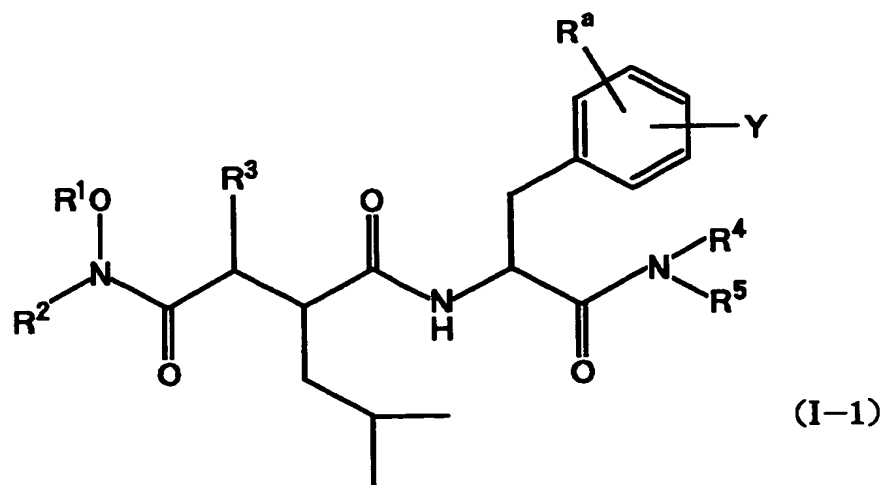
本発明の好ましい態様の一つにおいては、上記化合物(I')において\*で示された光学活性炭素のうち、(1)の炭素ではR配置又はS配置のもの、(2)の炭素ではS配置のもの、そして(3)の炭素ではS配置のものが挙げられる。

【0 0 2 3】

別の態様では、本発明は、

〔2 2〕 下記一般式(I-1)：

【化 2 9】





〔式中、 $R^1 \sim R^5$  及び  $Y$  は、上記〔1〕記載のものと同意義を有するものであり、そのうち  $R^3$  は、好ましくは水素、水酸基、または置換されていてもよいアリール ( $C_1-C_6$ ) アルキレン基であり、 $Y$  が  $-A-B$  基である場合の  $-A-$  基のうち特に好ましいものとしては、( $C_1-C_6$ ) アルキレンイミノ基、またはイミノ基で、 $-B$  基のうち特に好ましいものとしては、水素、アセトイミドイル基、プロピオンイミドイル基、ベンズイミドイル基、アミジノ基、またはビスホスホノメチリジン基であり、 $Y$  が  $-B$  基である場合の  $-B$  基のうち特に好ましいものとしては、アセトイミドイル基、プロピオンイミドイル基、ベンズイミドイル基、またはアミジノ基であり、 $R^a$  は、水素又は上記〔1〕記載の置換基  $X$  における置換されていてもよいフェニレン基の当該置換基と同意義を有するものである〕で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物；

## 【0024】

〔23〕 上記〔22〕記載の一般式 (I-1) で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物からなる群から選ばれた化合物と製薬学的に許容される担体とを含有することを特徴とする医薬及び／又は獣医組成物；

〔24〕 上記〔22〕記載の一般式 (I-1) で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物からなる群から選ばれた化合物を有効成分として含有することを特徴とするメタロプロテイナーゼ阻害剤；

〔25〕 メタロプロテイナーゼが、マトリックスメタロプロテイナーゼ類に属するものの一つであり、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤であることを特徴とする上記〔24〕記載の阻害剤；

〔26〕 メタロプロテイナーゼが、腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 変換酵素に属するものの一つであり、TNF- $\alpha$  変換酵素阻害剤であることを特徴とする上記〔24〕記載の阻害剤；及び

〔27〕 組織分解に関する病気の予防及び／または治療に、上記〔24〕記載の一般式 (I-1) の化合物を使用することを提供する。

## 【0025】

さらに別の態様では、本発明は、

〔28〕 下記一般式（I-2）：

〔化30〕



(I-2)

〔式中、R<sup>1</sup>～R<sup>5</sup>及びYは、上記〔1〕記載のものと同意義を有するものであり、〔未置換又は置換アルキレン〕基の置換基は、上記〔1〕記載の置換基Xにおける置換されていてもよいアルキレン基の当該置換基と同意義を有するものである〕で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物；

〔0026〕

〔29〕 上記〔28〕記載の一般式（I-2）で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物からなる群から選ばれた化合物と製薬学的に許容される担体とを含有することを特徴とする医薬及び／又は獣医組成物；

〔30〕 上記〔28〕記載の一般式（I-2）で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物からなる群から選ばれた化合物を有効成分として含有することを特徴とするメタロプロテイナーゼ阻害剤；

〔31〕 メタロプロテイナーゼが、マトリックスメタロプロテイナーゼ類に属するものの一つであり、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤であることを特徴とする上記〔30〕記載の阻害剤；

〔32〕 メタロプロテイナーゼが、腫瘍壊死因子-α（TNF-α）変換酵素に属するものの一つであり、TNF-α変換酵素阻害剤であることを特徴と

する上記〔30〕記載の阻害剤；及び

〔33〕 組織分解に関する病気の予防及び／または治療に、上記〔28〕記載の一般式（I-2）の化合物を使用することを提供する。

【0027】

また別の態様では、本発明は、

〔34〕 上記〔15〕記載の一般式（III）で表される化合物〔但し、式中、 $R^4$ 及びXは、上記〔1〕記載のものと同意義を有し、

$R^8$ は、水素、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよい複素環式基、またはアミノ基の保護基を表すか、あるいは $R^4$ と共にそれらの結合する窒素原子と一緒にあって、置換されていてもよい複素環式基を表し、

Zは、-A-G基または-G基を表す（ここでAは、置換されていてもよい $(C_1-C_6)$ アルキレン基、酸素、イミノ基、または置換されていてもよい $(C_1-C_6)$ アルキルイミノ基を表し、Gは、保護されていてもよいビスホスホノメチリジン基、またはビスホスホノヒドロキシメチリジン基を表す）]

またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物；

【0028】

〔35〕 上記〔34〕記載の一般式（III）で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物の製造方法；

〔36〕 上記〔34〕記載の一般式（III）で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物からなる群から選ばれた化合物と製薬学的に許容される担体とを含有することを特徴とする医薬及び／又は獣医組成物；

〔37〕 上記〔34〕記載の一般式（III）で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物からなる群から選ばれた化合物を有効成分として含有することを特徴とする骨破壊抑制剤；

〔38〕 上記〔34〕記載の一般式（III）で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩あるいは溶媒和物からなる群から選ばれた化合物を有効

成分として含有することを特徴とする骨粗鬆症予防及び／または治療剤；及び

〔39〕 骨組織分解に関する病気の予防及び／または治療に、上記〔34〕記載の一般式（III）の化合物を使用することを提供する。

【0029】

【発明の実施の形態】

上記一般式の化合物、特に是一般式（I）、（IV）及び（VI）の化合物の $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ 中、「置換されていてもよいアルキル基」は、1個以上の置換基（置換基としては下記で説明するようなものから選ばれることができる）で任意に置換されていてもよく、直鎖であるか、あるいは分岐鎖であってよく、その炭素数が、好ましくは1乃至20で、更に好ましくは1乃至12で、特に好ましくは1乃至4であり、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基等が挙げられる。

上記一般式の化合物、特に是一般式（I）、（IV）及び（VI）の化合物の中の $R^1$ 及び $R^3$ の中、「置換されていてもよいアラルキル基」は、アリール部分及び／又はアルキレン部分が任意に1個以上の置換基（置換基としては下記で説明するようなものから選ばれることができる）で置換されていてもよく、アリール部分の炭素数は、好ましくは6乃至10で、更に好ましくは6であり、アルキレン部分の炭素数は、好ましくは1乃至8で、更に好ましくは1乃至4であり、該アルキレン部分は直鎖であるか、あるいは分岐鎖であってよく、例えば、ベンジル、2-又は4-ニトロベンジル、4-メトキシベンジル等のような任意に置換されていてもよいベンジル、任意に置換されていてもよいフェネチル及び任意に置換されていてもよいフェニルトリメチレンなどが挙げられる。

【0030】

また、上記一般式（I）の化合物の $R^1$ 及び $R^2$ 中、「置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル基」における「置換されていてもよいアルキル部分」は、上記 $R^1$ 及び $R^6$ 中の「置換されていてもよいアルキル基」と同様のものから選

ばれるものであり、該「置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル基」としては、例えば、tert-ブチルオキシカルボニル基などの(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルオキシカルボニル基が挙げられる。

上記一般式(I)の化合物のR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>中、「置換されていてもよいアラルキロキシカルボニル基」における「置換されていてもよいアラルキル部分」は、上記の「置換されていてもよいアラルキル基」と同様のものから選ばれるものであり、該「置換されていてもよいアラルキロキシカルボニル基」としては、例えば、ベンジロキシカルボニル、2-又は4-ニトロベンジロキシカルボニル、4-メトキシベンジロキシカルボニル等のような任意に置換されていてもよいベンジロキシカルボニル及び任意に置換されていてもよいフェネチロキシカルボニルなどが挙げられる。

#### 【0031】

上記一般式(I)の化合物のR<sup>1</sup>中、「3個の置換分を有するシリル基」は、該置換分として、置換されていてもよいアルキル基及び／又は置換されていてもよいアリール基及び／又は置換されていてもよいアラルキル基を有するものが挙げられ、これらの置換分の「置換されていてもよいアラルキル基」は、上記のものと同様のものから選ばれるものである。また該置換分の「置換されていてもよいアルキル基」も、上記R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>中の「置換されていてもよいアルキル基」と同様のものから選ばれるものである。

さらに、該置換分の「置換されていてもよいアリール基」は、上記R<sup>1</sup>及びR<sup>3</sup>の「置換されていてもよいアラルキル基」の「アリール部分」と同様のものから選ばれるものであり、例えば、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。該「3個の置換分を有するシリル基」の代表的なものとしては、例えば、トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等のようなトリアルキルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等のようなアルキルジアリールシリル基等が挙げられる。

上記一般式(I)の化合物の中のR<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>の中、「置換されていてもよいシクロアルキル基」は、1個以上の置換基（置換基としては下記で説明するようなものから選ばれることができる）で任意に置換されていてもよく、単環式のもの

であるか、あるいは二環式などの複数の環の縮合した形態のものであってよく、その炭素数が、好ましくは3乃至10で、更に好ましくは3乃至7で、特に好ましくは3乃至6であり、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ヘプチル基、[2.2.1]ビシクロヘプチル基等が挙げられる。

## 【0032】

上記一般式(I)の化合物の中の $R^4$ 及び $R^5$ の中、「置換されていてもよい複素環式基」は、飽和あるいは不飽和のものであってよく、同一または異なる、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などを含有し、単環式のものであるか、あるいは二環式などの複数の環の縮合した形態のものであってよく、1個以上の置換基（置換基としては下記で説明するようなものから選ばれることができる）で任意に置換されていてもよい。該「置換されていてもよい複素環式基」としては、例えば、5-、6-または7-員環のものが挙げられ、代表的にはイミダゾール、ピラゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピリジン、ピリミジン、ベンズイミダゾール、キナゾリン、プテリジン、プリン、1,3-ジアゼピン、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、ピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、アゼピン、インドール、キノリン、イソキノリン、モルホリン、ピペラジンなどが挙げられる。また、 $R^4$ 及び $R^5$ がそれらの結合する窒素原子と一緒にあって「置換されていてもよい複素環式基」を形成している場合には、それらの基は窒素原子を含有する単環式のものであるか、あるいは二環式などの複数の環の縮合した形態のものであってよく、飽和あるいは不飽和のものであってよく、例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、ピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、アゼピン、インドール、キノリン、イソキノリン、モルホリン、ピペラジンなどが挙げられる。

上記一般式(I)及び(IV)の化合物の $R^1$ 及び $R^7$ 中、「水酸基の保護基」は、有機合成の分野で当業者に公知のもの、例えば、ペプチド合成、ペニシリン合成、セファロスポリン合成、糖の合成などの分野で使用されたことがあるものから選ばれる。該「水酸基の保護基」は、それを水で処理して除去可能なもの、水素添加分解して除去可能なもの、例えば、 $AlCl_3$ などのルイス酸触媒で除去可能

なもの、亜鉛／酢酸で除去可能なもの、チオ尿素で除去可能なもの、酸又は弱塩基で除去可能なものなどが挙げられ、ベンジル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、アリロキシカルボニル、2-メトキシエトキシメチル、ホルミル、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリチルなどが挙げられる。該基としては、生物学的すなわち生理条件下（例えば、生体内酵素等による酸化・還元あるいは加水分解などの生体内反応など）で、または化学的にヒドロキシル基を形成しうる基またはそれに変じうる基であればいずれでもよい。該「水酸基の保護基」としては、上記「3個の置換分を有するシリル基」、「置換されていてもよいアラルキル基」、テトラヒドロピラニル基、「置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル基」、「置換されていてもよいアラルキロキシカルボニル基」などから選ばれたものも挙げられる。

## 【0033】

上記一般式(I)の化合物の $R^2$ 中、「アミノ基の保護基」は、有機合成の分野で当業者に公知のもの、例えば、ペプチド合成、ペニシリン合成、セファロスポリン合成、糖の合成などの分野で使用されたことがある保護基から選ばれる。該「アミノ基の保護基」は、それを水素添加分解して除去可能なもの、フッ化物で除去可能なもの、酸で除去可能なものなどが挙げられ、ベンジロキシカルボニル、p-ニトロベンジロキシカルボニル、トリチル、tert-ブトキシカルボニル、例えば、ホルミル、クロロアセチル、ジクロロアセチルなどの任意にハロゲンで置換されていてもよい( $C_1-C_6$ )脂肪族アシル、アリロキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニルなどのアルコキシカルボニル、アリロキシカルボニル、2-メトキシエトキシメチルなどが挙げられる。該基としては、生物学的すなわち生理条件下（例えば、生体内酵素等による酸化・還元あるいは加水分解などの生体内反応など）で、または化学的に遊離のアミノ基、あるいはそのプロトン付加された形態のものを形成しうる基またはそれに変じうる基であればいずれでもよい。該「アミノ基の保護基」としては、上記「置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル基」、「置換されていてもよいアラルキロキシカルボニル基」、9-フルオレニルメチロキシカルボニル基などから選ばれたものも挙げられる。

上記「置換されていてもよいアルキル基」、「置換されていてもよいアラルキル基」、「置換されていてもよいアリール基」、「置換されていてもよいアラルキル基」「置換されていてもよいシクロアルキル基」、及び「置換されていてもよい複素環式基」における置換基としては、上記したようなアルキル基、上記したようなアリール基、水酸基、置換されていてもよいアミノ基（例えば、アミノ、例えばメチルアミノ、エチルアミノなどのN-低級(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキルアミノ、例えばフェニルアミノなどのN-アリールアミノ、例えばモルホリノ、ピペリジノ、ピペラジノ、N-フェニルピペラジノなどの脂環式アミノ、グアニジノなど）、アミジノ基、アシルイミドイル基（例えば、アセトイミドイル基、プロピオンイミドイル基などの低級(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>) アルカン酸から誘導されたもの、ベンズイミドイル基などの(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) 芳香族カルボン酸から誘導されたものなど）、ハロゲン（例、F、Cl、Br など）、ニトロ、低級(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルコキシ基（例、メチル、エチルなど）、低級(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキルチオ基（例、メチルチオ、エチルチオなど）、カルボキシ基、低級(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) アルカノイルオキシ基、1-低級(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルコキシカルボニルオキシ基、水酸基が保護されていてもよいホスホノ基（該保護基としては、上記したような「水酸基の保護基」、「置換されていてもよいアルキル基」、「置換されていてもよいアラルキル基」、「置換されていてもよいアリール基」、「置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル基」及び「置換されていてもよいアラルキロキシカルボニル基」が挙げられる）などが挙げられる。

【0034】

上記一般式の化合物、特に是一般式（I）及び（IV）の化合物の中のX、A及びBの中、「置換されていてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン基」及び「置換されていてもよいフェニレン基」、そして「置換されていてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキルイミノ基」及び「置換されていてもよいイミダゾリル基」における置換基としては、上記「置換されていてもよいアルキル基」等における置換基として挙げられたもののうちから選ばれることができる。

上記一般式の化合物、特に是一般式（I）及び（IV）の化合物の中のBの中、「保護されていてもよいビスホスホノメチリジン基」及び「保護されていてもよ



いビスホスホノヒドロキシメチリジン基」の保護基としては、上記したような「水酸基の保護基」、「置換されていてもよいアルキル基」、「置換されていてもよいアラルキル基」、「置換されていてもよいアリール基」、「置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル基」及び「置換されていてもよいアラルキロキシカルボニル基」が挙げられる。

上記一般式の化合物、特には一般式 (I) 及び (IV) の化合物の中のB 中、「アシルイミドイル基」としては、上記したような例えば、アセトイミドイル基、プロピオンイミドイル基などの低級( $C_2-C_5$ ) アルカン酸から誘導されたもの、ベンズイミドイル基などの( $C_7-C_{11}$ ) 芳香族カルボン酸から誘導されたものなどが挙げられる。

上記一般式の化合物の中の $R^6$ 中、「カルボキシル基の保護基」は、有機合成の分野で当業者に公知のもの、例えば、ペプチド合成、ペニシリン合成、セファロスポリン合成、糖の合成などの分野で使用されたことがある保護基から選ばれる。該「カルボキシル基の保護基」は、上記「水酸基の保護基」と同様なものの中から選んで使用することができ、それを水素添加、あるいは酸又は弱塩基などで処理して除去可能なものなどが挙げられ、上記した「置換されていてもよいアルキル基」、「置換されていてもよいアラルキル基」、「置換されていてもよいアリール基」、「置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル基」及び「置換されていてもよいアラルキロキシカルボニル基」などの中から選んで使用することができる。

#### 【0035】

上記一般式の化合物の中の $R^7$ 、 $R^8$ 及びE 中、「保護された水酸基」、「保護されたグアニド置換フェニル( $C_1-C_4$ ) 低級アルキレン基」、「保護されたアミノ置換フェニル( $C_1-C_4$ ) 低級アルキレン基」、「保護されたアミノ( $C_1-C_4$ ) 低級アルキレン基」、「保護されたカルボキシ置換( $C_1-C_4$ ) 低級アルキレン基」、「保護されたヒドロキシ置換( $C_1-C_4$ ) 低級アルキレン基」、「保護されたビスホスホノヒドロキシメチリジン置換( $C_1-C_{11}$ ) アルキル基」、「保護された窒素含有複素脂環式基」、「保護されたアミノ基」、「保護されたグアニド基」、「保護されたアミジノ基」、「保護された低級アシルイミドイル基」、「保護されたベンズ

イミドイル基」、「保護されたビスホスホノメチリジン基」、「保護されたビスホスホノヒドロキシメチリジン基」、または「保護された(C<sub>1</sub>-C<sub>11</sub>)アルキル置換イミダゾール-3-イル基」におけるそれぞれの保護基は、上記した「水酸基の保護基」、「アミノ基の保護基」及び「カルボキシル基の保護基」の中からそれぞれ対応するものを選んで使用することができる。

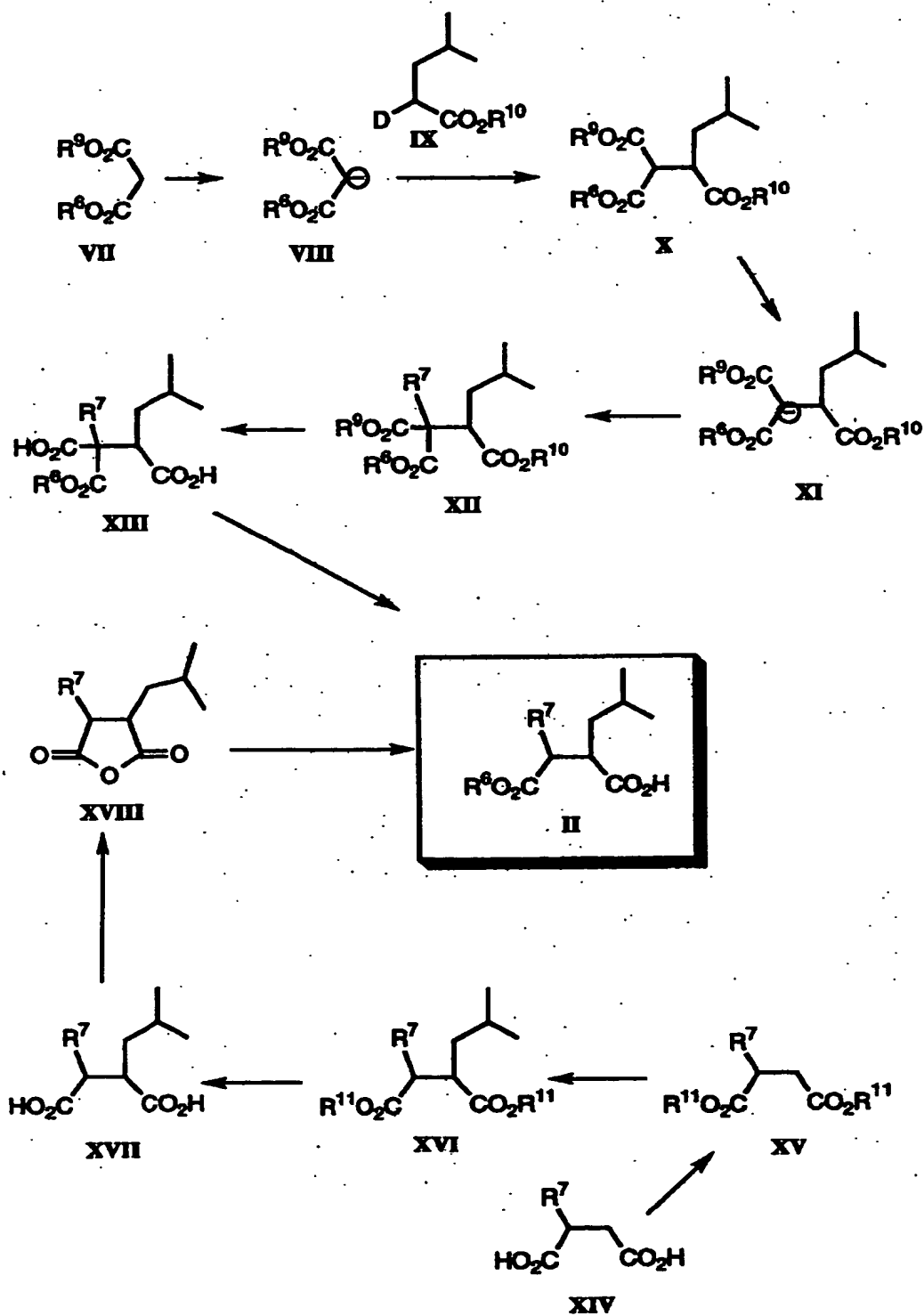
本発明の式(I)の化合物は2つの互変異性体として存在する場合もある。さらに本発明の化合物は、式(I)の化合物に不斉炭素が存在し、その炭素に関して立体異性体として存在する。本発明はそれら異性体の混合物も、それぞれ個々の立体異性体も含む。本発明の化合物は、各エナンチオマー、ラセミ体、ジアステレオマーであってもよい。また、本発明の化合物は、その溶媒和物、酸付加塩であってよく、また置換基中にカルボキシル基を有するもの及び／又は水酸基を有するもの及び／又は置換されていてもよいアミノ基を有するもの、あるいはそれから誘導されたもののいかなるプロドラッグ体であってもよい。本発明の化合物のプロドラッグ体は、生体内で、代謝により、例えば、加水分解、酸化、還元、トランスエステル化などにより、一般式(I)の化合物などに変換しうるものが含まれ、例えば、エステル、エーテル、アミド、アルコール、アミン誘導物が含まれる。

#### 【0036】

次に本発明に係る前記一般式(I)で表される化合物並びにその製造中間体の合成ルート図を示して詳細に説明する。以下の記述においては、多くの化学文献において慣用されている方法にならい、化合物名に対し、順次番号を付し、その化合物をその番号を持って表示するものとする。まず、製造中間体として有用な一般式(II)の化合物の製造法につき説明する。

#### 【0037】

【化31】



(上記合成ルートにおいて、 $R^6$ および $R^7$ は、前記と同意義であり、 $R^9$ 、 $R^{10}$  および $R^{11}$  は、それぞれ同じかあるいは異なっていてよく、カルボキシ基の保護基、例えば置換されていてもよい( $C_1-C_6$ ) アルキル基、ベンジル基、置換ベンジル基、フェナシル基または2,2,2-トリクロロエチル基を表し、D はハロゲンなどの置換しうる基を表す。)

【0038】

一般式(VII)のマロン酸ジエステルを出発原料として、製造中間体として有用な一般式(II)の化合物を合成するルートは、 $R^7$ が水素および水酸基を除く全ての場合に好適である。

一般式(X)の化合物は、Dがハロゲンである $\alpha$ -ハロゲノカルボン酸エステル(IX)と一般式(VII)のマロン酸ジエステルをアニオン化した一般式(VIII)の化合物を反応させることにより得られる(ハロゲンとしてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられるが、臭素が好ましい)。

該マロン酸ジエステル(VII)のアニオン化に使用する塩基としては、通常の反応に使用されるものが挙げられ、例えばアルカリ金属水素化物(例えば、水素化ナトリウムなど)、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、アルカリ金属アルコラート(例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムプロポキシド、カリウム-tert-ブトキシド、カリウムエトキシドなど)などのアルコラート類等を用いることができるが、好ましくは水素化ナトリウムまたはカリウム-tert-ブトキシドである。

反応溶媒は不活性な有機溶媒を使用することができるが、例えば飽和炭化水素類(例えば、n-ヘキサン等)、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン(THF)など)、芳香族炭化水素類(例えば、ベンゼン、トルエンなど)、アミド類(例えば、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド(DMAc)等)、ハロゲン化炭化水素類(例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等)等を用いることができるが、好ましくはDMFである。

反応温度は通常-78 から50℃であり、好ましくは0 から20℃である。反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが、30分から4時間で充分であり、通常は1時間から2時間である。

## 【0039】

続いて化合物(VIII)を一般式(IX)の $\alpha$ -ハロゲノカルボン酸エステルと反応させるには、反応溶媒として不活性な有機溶媒を用いることができ、例えば、飽和炭化水素類（例えば、*n*-ヘキサン等）、エーテル類（例えば、THF等）、芳香族炭化水素類（例えば、ベンゼン、トルエンなど）、アミド類（例えば、DMF、DMAc等）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）等が使用され、好ましくはDMFが挙げられる。反応温度は通常-10 から50℃であり、好ましくは-5から0℃である。反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが通常2時間から24時間であり、好ましくは10時間から20時間である。

一般式(XII)の化合物は、一般式(X)の化合物をアニオン化体(XI)としハロゲン化( $C_1-C_6$ )アルキル（好ましくはヨウ化メチルなどのヨウ化( $C_1-C_6$ )アルキルである）、置換されたハロゲン化( $C_1-C_6$ )アルキル（好ましくは1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-ヨードプロパンである）、ハロゲン化アルケニル（好ましくはシンナミルブロミド ( $C_6H_5-CH=CH-CH_2-Br$ )、メタリルヨージド [ $CH=C(CH_3)-CH_2-I$ ] などである）または置換されたハロゲン化アルケニル〔好ましくはニトロシンナミルブロミド ( $O_2N-C_6H_5-CH=CH-CH_2-Br$ ) である〕と反応させた後、所望により水素添加することにより製造できる。

## 【0040】

一般式(XI)の化合物の合成に使用する塩基としては、通常この種の反応に使用されるものが挙げられ、例えばLDA、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、アルカリ金属水素化物（例えば、水素化ナトリウムなど）、アルカリ金属アルコール（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムプロポキシド、カリウム-*tert*-ブトキシド、カリウムエトキシドなど）などのアルコール類等が用いられ、好ましくは水素化ナトリウムが用いられる。

反応溶媒は不活性な有機溶媒を用いることができ、例えば、飽和炭化水素類（例えば、*n*-ヘキサン等）、エーテル類（例えば、THF等）、芳香族炭化水素類（例えば、ベンゼン、トルエンなど）、アミド類（例えば、DMF、DMAc等）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）等が用いられ、

好ましくはDMF が挙げられる。反応温度は通常-10 から50℃であり、好ましくは10から30℃である。

反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分から4 時間であり、好ましくは1 時間から2 時間である。

【0041】

これに続いてハロゲン化アルキルと反応させるには、反応溶媒は不活性な有機溶媒を使用することができ、例えば飽和炭化水素類（例えば、n-ヘキサン等）、エーテル類（例えば、THF 等）、芳香族炭化水素類（例えば、ベンゼン、トルエンなど）、アミド類（例えば、DMF 、DMAc等）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）等が用いられるが、好ましくはDMF である。反応温度は通常-10 から50℃であり、好ましくは-5から10℃である。反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが通常2 時間から48時間であり、好ましくは10時間から20時間である。

さらに所望により水素添加し、一般式(XII) の化合物とするには、水素化触媒としてパラジウム炭素などのパラジウム触媒、白金等の触媒を使用することができ、好ましくはパラジウム炭素である。反応溶媒としては、触媒毒とならない不活性な有機溶媒などを使用することができ、例えばアルコール類（メタノール、エタノール等）、アミド類（例えば、DMF 、DMAc等）、酢酸又は水を挙げることができ、それらの混合物も用いられ、好ましくはメタノールまたはエタノールである。反応温度は通常0 から50℃であり好ましくは10から30℃である。

反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが通常1 時間から24時間であり、好ましくは1 時間から10時間である。

【0042】

一般式(XIII)の化合物は、一般式(XII) を脱エステル化することにより製造される。 $R^6$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  は前記と同意義であるが、一般式(XIII)の化合物を得るには $R^6$ がtert- ブチル基、 $R^9$ 及び $R^{10}$  がベンジル基が好ましい。例えば $R^8$ 及び $R^{10}$  がベンジル基の場合、水素添加によって脱エステル化出来る。

水素化触媒としては、パラジウム炭素、白金等の触媒を使用することが出来るが、好ましくはパラジウム炭素である。反応溶媒としては、触媒毒とならない不

活性な有機溶媒などを使用することができ、例えばアルコール類（メタノール、エタノール等）、アミド類（例えば、DMF、DMAc等）、酢酸又は水を挙げることができ、それらの混合物も用いられ、好ましくはメタノールまたはエタノールである。反応温度は通常0 から50℃であり好ましくは10から30℃である。

反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間から24時間であり、好ましくは1時間から10時間である。

#### 【0043】

一般式(XIV)の化合物を出発原料として、製造中間体として有用な一般式(II)の化合物を合成するルートは、 $R^1$ が水素または水酸基の場合に好適である。

一般式(XV)の化合物は、一般式(XIV)のコハク酸誘導体を (a) N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(EDC·HCl)等の縮合剤およびN,N-ジメチルアミノピリジンなどの塩基存在下、アルコール類と反応するか、(b) 式(XVI)をナトリウム、カリウム、セシウム等の塩に変換後、ハロゲン化アルキルまたはハロゲン化ベンジルと反応するか或いは、(c) 塩化チオニルとアルコール類の複合体とを反応することにより製造できる。

例えば、一般式(XIV)の化合物と塩化チオニル-アルコール類複合体とを反応させる場合(c)では、使用するアルコール類は特に制限がなく、例えばメタノール、エタノール、n-プロピルアルコール、iso-プロピルアルコール、tert-ブチルアルコール、フェノール、ベンジルアルコール、フェナシルアルコール、2,2,2-トリクロロエタノール等であり（好ましくは、メタノール、エタノール、iso-プロピルアルコール、tert-ブチルアルコールであり、さらに好ましくは、iso-プロピルアルコールである。）、反応溶媒を兼ねて使用する。

反応温度は通常-30 から10℃であり、好ましくは-10 から0℃である。反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが通常5時間から24時間であり、好ましくは10時間から15時間である。

#### 【0044】

一般式(XVI)の化合物は、一般式(XV)のコハク酸ジエステルをアニオン化しメタリルヨージドと反応させた後、水素添加することにより製造できる。

該コハク酸ジエステル(XV)のアニオン化に使用する塩基としては、通常の反応に使用されるものが挙げられ、例えば、アルカリ金属水素化物（例えば、水素化ナトリウムなど）、LDA、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、アルカリ金属アルコラート（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムプロポキシド、カリウム-*tert*-ブトキシド、カリウムエトキシドなど）などのアルコラート類等を用いることができるが、好ましくはLDAである。反応溶媒は不活性な有機溶媒として、飽和炭化水素類（例えば、*n*-ヘキサン等）、エーテル類（例えば、THF等）、芳香族炭化水素類（例えば、ベンゼン、トルエンなど）、アミド類（例えば、DMF、DMAc等）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）等を用いることができるが、好ましくはTHFである。反応温度は通常-78 から0℃であり、好ましくは-70 から-10℃である。反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが30分から24時間であり、通常は4時間から12時間である。

## 【0045】

この反応に続いてメタリルヨージドと反応させるには、反応溶媒として不活性な有機溶媒を使用することができ、例えば飽和炭化水素類（例えば、*n*-ヘキサン等）、エーテル類（例えば、THF等）、芳香族炭化水素類（例えば、ベンゼン、トルエンなど）、アミド類（例えば、DMF、DMAc等）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）等が使用され、好ましくはTHFである。反応温度は通常-78 から0℃であり、好ましくは-70 から-10℃である。

反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが通常2時間から48時間であり、好ましくは10時間から20時間である。

さらに所望により水素添加し、一般式(XVI)の化合物とするには、水素化触媒としてパラジウム炭素、白金等の触媒を使用することが出来るが、好ましくはパラジウム炭素である。

反応溶媒としては、触媒毒とならない不活性な有機溶媒を使用することができ、例えばアルコール類（メタノール、エタノール等）、アミド類（例えば、DMF、DMAc等）、酢酸又は水が用いられ、好ましくはメタノールである。反応温度は通常0 から50℃であり好ましくは10から30℃である。



反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが通常1 時間から24時間であり、好ましくは1 時間から6 時間である。

## 【0046】

一般式(XVII)の化合物は、一般式(XVI) の化合物を脱エステル化することにより製造できる。例えば $R^{11}$  がiso-プロピル基の場合、アルカリ加水分解によって脱エステル化できる。加水分解に使用する塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば特に制限はないが、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム等であり、好ましくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどである。

反応溶媒としては、反応の進行を妨げず、原料を溶解せしめる溶媒であれば特に制限はないが、アミド類（例えば、DMF、DMAc等）、アルコール類、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、水、ケトン類（例えばアセトン等）等であり、好ましくはアルコール類、水、ジオキサン、アセトン又はこれらの混合溶媒である。反応温度は通常-20 から150℃であり好ましくは-10 から100℃である。反応時間は通常5 分から36時間であり好ましくは、10分から24時間である。

## 【0047】

合成中間体として有用な一般式(II)の化合物は、(a)一般式(XIII)の化合物を脱炭酸するか、(b)一般式(XVII)のジカルボン酸から一般式(XVIII)の酸無水物を経由しアルコール類と反応させることにより製造できる。

(a) 一般式(XIII)の化合物を脱炭酸するには、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-エチルモルホリン等の三級アミンの存在下反応させる。反応溶媒としては、不活性な有機溶媒を使用することができ、例えば飽和炭化水素類（例えば、n-ヘキサン等）、芳香族炭化水素類（例えば、ベンゼン、トルエンなど）等が挙げられ、好ましくはトルエンである。

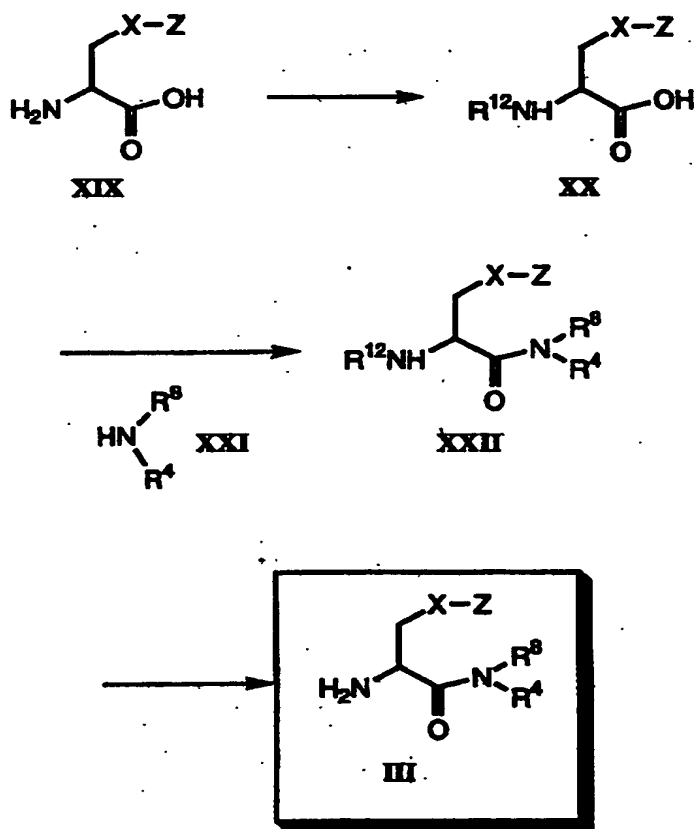
反応温度は通常70から150℃であり好ましくは100 から120℃である。反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1 時間から5 時間であり、好ましくは2 時間から3 時間である。

(b) 一般式(XVII)のジカルボン酸から一般式(XVIII)の酸無水物を経由して製造中間体(II)を製造する反応は、例えば、[J. Org. Chem., 47, 4928(1982)]を参考に実施できる。該酸無水物(XVIII)と反応させるアルコール類は、特に制限はないが、例えばメタノール、エタノール、n-プロピルアルコール、iso-プロピルアルコール、tert-ブチルアルコール、フェノール、ベンジルアルコール、フェナシルアルコール、2,2,2-トリクロロエタノール等であり好ましくは、メタノール、エタノール、ベンジルアルコール、2,2,2-トリクロロエタノールである。

【0048】

次に、製造中間体(III)の製造法につき説明する。

【化32】



(上記合成ルートにおいて、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^8$ 、X、Zは、前記と同意義であり、 $\text{R}^{12}$ は、

例えばtert-ブチルオキシカルボニル(Boc)基、ベンジルオキシカルボニル(Z)基又は置換ベンジルオキシカルボニル基等のアミノ基の保護基である。)

【0049】

製造中間体(III)において、(a) Z が保護されたビスホスホノメチリジン基、(b) 保護されたビスホスホノヒドロキシメチリジン基および (c)置換イミダゾリルメチレン基である化合物は、Z がアミノ基、カルボキシ基およびヒドロキシメチレン基である一般式(XXII)の化合物よりそれぞれ製造できる。

例えば、(a) Z が保護されたビスホスホノメチリジン基の場合、保護された4'-アミノフェニルアラニンをオルトギ酸エチルなどのギ酸エステルおよび亜リン酸ジエチルなどの亜リン酸エステルと反応することにより製造できる [Phosphorus and Sulfur 11, 311(1981) 参照]。

(b) 保護されたビスホスホノヒドロキシメチリジン基の場合は、保護された4'-カルボキシルフェニルアラニンを酸ハライドに変換後、トリベンジルホスファイトなどのホスファイト化合物と反応することにより製造できる [Phosphorous, Sulfur, and Silicon, 113, 295(1996) 参照]。

さらに、(c) Z が 置換イミダゾリルメチレン基である場合には、保護された4'-ヒドロキシメチレンフェニルアラニンをメタンスルホニル化あるいはp-トルエンスルホニル化した後イミダゾール誘導体を反応させることにより製造できる [J. Med. Chem., 31, 2193(1988) 参照]。

【0050】

(a) 保護されたビスホスホノメチリジン基に変換する場合、例えば、4'-アミノフェニルアラニンをオルトギ酸エチルおよび亜リン酸ジエチルと混合加熱することにより得られるが、一般には無溶媒で行う。

反応温度は通常100 から180 ℃であり好ましくは140 から160 ℃である。反応時間は使用する原料、反応温度などにより異なるが通常1時間から8時間であり、好ましくは1時間から6時間である。

(b) 保護されたビスホスホノヒドロキシメチリジン基の場合、保護された4'-カルボキシルフェニルアラニンを酸ハライドに変換する反応は、例えば、チオニルクロリドまたはオキザリルクロリドとDMF を用いて調製される塩化ジメチルク

クロロホルムイミニウムと反応させることにより得られる。反応溶媒としては不活性なものを用いることができ、例えばアミド類（例えば、DMF 等）、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル等）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）等が挙げられる。反応温度は通常-20 から100 ℃であり好ましくは-5から80℃である。反応時間は通常5分から24時間であり好ましくは10分から8時間である。

続いて、保護されたビスホスホノヒドロキシメチリジン基に変換する場合、1等量のプロトドナー（好ましくは、アルコール、酢酸など）存在下トリアルキルホスファイトと反応させる。反応溶媒としては不活性なものを用いることができ、例えばアミド類（例えば、DMF 等）、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル等）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）等が挙げられる。反応温度は通常-20 から100 ℃であり好ましくは-5から50℃である。反応時間は通常10分から24時間であり好ましくは30分から8時間である。

## 【0051】

(c) 中間体であるスルホニル化体は、保護された4'-ヒドロキシメチレンフェニルアラニンとスルホニル化剤を塩基存在下に加えることにより得られる。スルホニル化試薬としては、例えば塩化メタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニルなどのハロゲン化アルキルスルホニル、ハロゲン化アリールスルホニルなどが挙げられ、例えば塩化メタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニルなどが好ましく、塩基としてはトリアルキルアミンなどのアルキルアミン類、ピリジンなどの窒素含有複素環化合物が挙げられるが、好ましくはトリエチルアミンである。反応溶媒としては不活性なものを用いることができ、例えばアミド類（例えば、DMF、DMAc等）、芳香族炭化水素類（例えば、ベンゼンなど）、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル等）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）等を用いることができるが、好ましくはジクロロメタンである。反応温度は通常-20 から50℃であり好ましくは-5から20℃である。反応時間は通常10分から4時間であり好ましくは30分から2時間である。

## 【0052】

得られたスルホニル化中間体とアニオン化したイミダゾール誘導体を反応する

ことにより、Z が置換イミダゾリルメチレン基である一般式(XXI)の化合物が得られる。アニオン化には、通常の反応に使用されるものが挙げられ、例えばアルカリ金属水素化物（例えば、水素化ナトリウムなど）、LDA、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、アルカリ金属アルコラート（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムプロポキシド、カリウム-tert-ブトキシド、カリウムエトキシドなど）などのアルコラート類等を用いることができるが、好ましくは水素化ナトリウムである。

## 【0053】

一般式(XX)の化合物は、一般式(XIX)の化合物のアミノ基に、Boc基、Z基、置換ベンジルオキシカルボニル基等の保護基を従来の方法により導入し製造することが出来る。

例えば、Z基の場合は、通常使用される塩基（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）の存在下、クロロベンジルホルメートを反応させることにより導入できる。

反応溶媒としては、エーテル類（例えば、ジオキサン等）、ケトン類（例えば、アセトン等）、水、或いはこれらの混合溶媒が挙げられる。反応温度は通常-20から30℃であり好ましくは-5から5℃である。反応時間は通常2時間から24時間であり好ましくは6時間から15時間である。

## 【0054】

一般式(XXII)の化合物は、一般式(XX)の化合物と一般式(XXI)のアミン化合物を従来のカップリング技術により反応させることにより製造される（ $R^4$ は前記と同意義であるが、好ましくは水素である。 $R^8$ は前記と同意義であるが、好ましくは、 $(C_1-C_4)$ アルキル基（さらに好ましくはメチル基である）、 $(C_3-C_6)$ アルキル基（さらに好ましくはシクロプロピル基である）、置換されてもよい $(C_1-C_4)$ アルキル基（さらに好ましくは2-N,N-ジメチルエチレン基、保護された2-カルボキシエチレン基、保護された2-ヒドロキシエチレン基、保護された2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチレン基、保護された2-ヒドロキシ-1-メチルエチレン基、保護された6,6-ビスホスホノ-6-ヒドロキシヘキサメチレン基である）またはヘテロサイクリル基（さらに好ましくはピペリジル基、モルホリニル基である）。

使用する縮合剤としては、DCC、EDC・HCl、N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン(EEDQ)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)誘導体、N-ヒドロキシ-5-ノルボネン-2,3-ジカルボキシイミド(HONB)誘導体、N-ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)誘導体、塩化イソブチルオキシカルボニル、塩化エチルオキシカルボニルとの反応で生成する炭酸モノアルキルエステル誘導体、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)等を用いることができるが、好ましくはEDC・HClである。反応溶媒は反応の進行を妨げず、原料を溶解させる溶媒であれば特に制限はないが、DMF、DMAc、酢酸エチル、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン等が挙げられ、好ましくはDMFである。

反応温度は通常-20 から50℃であり好ましくは-15 から30℃である。反応時間は通常1時間から24時間であり好ましくは2時間から15時間である。

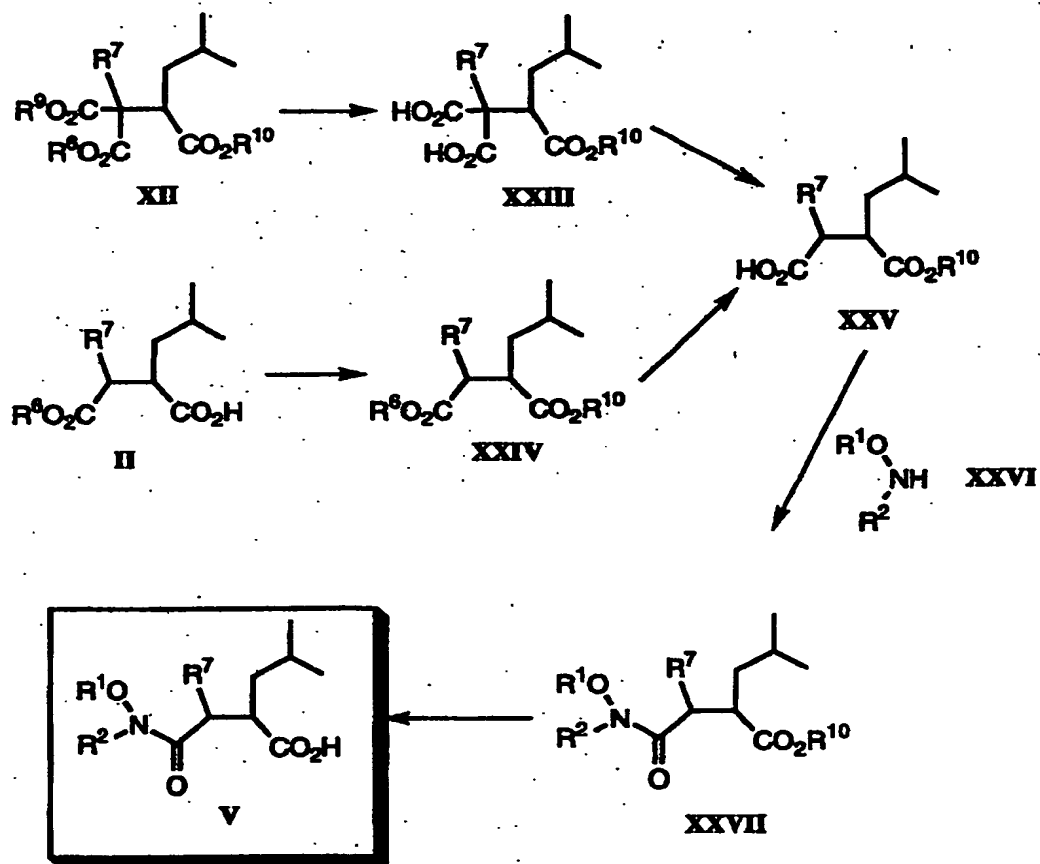
【0055】

中間体として有用な一般式(III)の化合物は、一般式(XXII)の化合物のアミノ保護基を除去することにより製造される。保護基の除去方法としては、その種類に応じてそれぞれに従来の当業者に広く知られた方法が適用される。例えば保護基がZ基である場合は、水素添加法が好ましい除去方法である。水素化触媒としてはパラジウム炭素、白金等の触媒を使用することが出来るが、好ましくはパラジウム炭素である。反応溶媒としては、触媒毒とならない不活性な有機溶媒であるなら特に制限はないが、アルコール類(メタノール、エタノール等)、アミド類(例えば、DMF、DMAcなど)、酢酸又は水が用いられ、好ましくはメタノールである。反応温度は通常、0から50℃であり好ましくは10から30℃である。反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが通常1時間から24時間であり、好ましくは1時間から6時間である。

【0056】

次に製造中間体(V)の製造法につき説明する。

【化33】



【0057】

一般式(XXIII)の化合物は一般式(XII)の化合物を脱エステル化することにより製造される。R<sup>6</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>は前記と同意義であるが、一般式(XXIII)の化合物を得るには、R<sup>10</sup>が2,2,2-トリクロロエチル基、R<sup>6</sup>及びR<sup>9</sup>がベンジル基が好ましい。例えばR<sup>6</sup>及びR<sup>9</sup>がベンジル基の場合、水素添加によって脱エステル化出来る。

水素化触媒としてパラジウム炭素、白金等の触媒を使用することが出来るが、好ましくはパラジウム炭素である。反応溶媒としては、触媒毒とならない不活性な有機溶媒を用いることができ、例えばアルコール類(メタノール、エタノール

等)、THF、DMF、DMac、酢酸又は水が挙げられ、それらの混合物を用いることができ、好ましくはTHFである。反応温度は通常0から50℃であり好ましくは10から30℃である。反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが通常1時間から24時間であり、好ましくは1時間から6時間である。

## 【0058】

一般式(XXIV)の化合物はコハク酸誘導体(II)を、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(EDC·HCl)等の縮合剤およびN,N-ジメチルアミノピリジンなどの塩基存在下、アルコール類と反応することにより製造できる。

使用するアルコール類は特に制限がなく、例えばメタノール、エタノール、n-プロピルアルコール、iso-プロピルアルコール、tert-ブチルアルコール、フェノール、ベンジルアルコール、フェナシルアルコール、2,2,2-トリクロロエタノール等である(好ましくは、2,2,2-トリクロロエタノールである。 )。

反応溶媒は不活性な有機溶媒を使用することができ、例えば飽和炭化水素類(例えば、n-ヘキサン等)、エーテル類(例えば、THF等)、芳香族炭化水素類(例えば、ベンゼン、トルエンなど)、アミド類(例えば、DMF、DMac等)、ハロゲン化炭化水素類(例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等)等を用いることができるが、好ましくはジクロロメタンである。

反応温度は通常-30 から30℃であり、好ましくは-10 から20℃である。反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが通常1時間から24時間であり、好ましくは3時間から15時間である。

## 【0059】

一般式(XXV)の化合物は、(a)一般式(XXIII)の化合物を脱炭酸するか、(b)一般式(XXIV)の化合物を部分的に脱エステル化する事により得られる。

(a)一般式(XXIII)の化合物を脱炭酸するには、不活性溶媒中加熱する。不活性な有機溶媒としては、例えば飽和炭化水素類(例えば、n-ヘキサン等)、芳香族炭化水素類(例えば、トルエン、ベンゼンなど)等が挙げられ、好ましくはトルエンである。反応温度は通常70から150℃であり好ましくは100 から120℃である。反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが通常1時間



から5 時間であり、好ましくは2 時間から3 時間である。

【0060】

(b) 一般式(XXIV)の化合物の部分的脱エステル化は、例えば $R^6$ がベンジル基の場合水素添加により、 $R^6$ がtert-ブチル基の場合酸で処理することにより達成できる。

水素化触媒としてパラジウム炭素、白金等の触媒を使用することが出来るが、好ましくはパラジウム炭素である。反応溶媒としては、触媒毒とならない不活性な有機溶媒を使用することができ、例えばアルコール類（メタノール、エタノール等）、エーテル類（例えば、THF 等）、アミド類（例えば、DMF、DMAc等）、酢酸又は水が用いられ、好ましくはTHF である。反応温度は通常0 から50℃であり好ましくは10から30℃である。

反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが通常1 時間から24時間であり、好ましくは1 時間から6 時間である。

使用する酸としては、トリフルオロ酢酸(TFA)、有機溶媒（酢酸エチル、ジオキサン等）に溶解した塩酸溶液などが用いられるが、好ましくはTFA であり、これを溶媒として使用する。

反応温度は、通常-10 から50℃であり好ましくは0 から30℃である。

反応時間は使用するジエステル体(XXIV)、酸、反応温度などにより異なるが、通常30分から24時間であり、好ましくは1 時間から15時間である。

【0061】

一般式(XXVII)の化合物は、ハーフエステル体(XXV)を酸ハライドに変換後、保護されたヒドロキシアミン(XXVI)と反応することにより製造できるが、 $R^1$ 、 $R^2$ の保護基と $R^{10}$ の保護基を選択的に除去する目的で $R^{10}$ は2,2,2-トリクロロエチル基が好ましい。

酸ハライドに変換する反応は、チオニルクロリドまたはオキザリルクロリドとDMF を用いて調製される塩化ジメチルクロロホルムイミニウムと反応させることにより得られる。反応溶媒としては不活性なものを使用することができ、例えば芳香族炭化水素類（例えば、ベンゼン、トルエンなど）、アミド類（例えば、DMF、DMAc等）、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル等）、ハロゲン化炭化水

素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）等が挙げられるが好ましくは、ジクロロメタンである。反応温度は通常-20 から100℃であり好ましくは-5から80℃である。反応時間は通常5分から24時間であり好ましくは10分から8時間である。得られた中間体は、塩基存在下に保護されたヒドロキシアミン(XXVI)と反応することにより得られるが、反応溶媒としては、不活性なものが使用でき、例えば芳香族炭化水素類（例えば、ベンゼン、トルエンなど）、アミド類（例えば、DMF、DMAc等）、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル等）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）等が挙げられるが好ましくは、ジクロロメタンである。塩基としては、トリアルキルアミン、ピリジンなどの第三級アミン類などが挙げられるが、トリエチルアミンが好ましい。反応温度は通常-20 から50℃であり好ましくは-5から30℃である。反応時間は通常5分から24時間であり好ましくは10分から5時間である。

【0062】

一般式(V)の化合物は一般式(XXVII)の化合物を脱エステル化することにより得られる。例えば、 $R^{10}$ が2,2,2-トリクロロエチル基の場合、酢酸を反応溶媒として使用し亜鉛で処理することにより除去できる。反応温度は、通常0から50℃であり好ましくは5から40℃である。反応時間は通常30分から15時間であるが好ましくは1時間から5時間である。

【0063】

次に製造中間体(IV)、(VI)及び目的化合物(I)の製造法につき説明する。

【0064】



— 2 —

は前記と同意義である。

【0065】

一般式(IV)の化合物は製造中間体(II)と(III)を従来のカップリング技術により反応させることにより製造される( $R^6$ は前記と同意義であるが、カルボキシ基の保護基、例えば置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアラルキル基などが挙げられ、好ましくはtert-ブチル基、ベンジル基、置換ベンジル基、フェナシル基、2,2,2-トリクロロエチル基であり、特に好ましくは、tert-ブチル基、またはベンジル基である。 )。

この反応に使用する縮合剤としては、例えばDCC、EDC・HCl、EEDQ、HOBT誘導体、HONB誘導体、HOSu誘導体、塩化イソブチルオキシカルボニル、塩化エチルオキシカルボニルとの反応で生成する炭酸モノアルキルエステル誘導体、DPPA等が挙げられ、好ましくはEDC・HClである。

反応溶媒は反応の進行を妨げず、原料を溶解させる溶媒であれば特に制限はないが、例えばアミド類(例えば、DMF、DMAc等)、エステル類(例えば、酢酸エチル等)、エーテル類(例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン等)、ハロゲン化炭化水素類(例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等)等が挙げられる。

反応温度は通常-20 から50℃であり好ましくは-15 から30℃である。反応時間は通常1時間から24時間であり好ましくは2時間から15時間である。

【0066】

一般式(XXVIII)の化合物は式(IV)の化合物を脱エステル化し続いて所望によりZを目的の官能基であるYに変換することにより製造される。例えばtert-ブチルエステルの場合、脱エステル化はトリフルオロ酢酸(TFA)、塩化水素を酢酸エチル或いはジオキサンに溶解した溶液で処理することにより達成できる。

反応温度は通常-10 から20℃で、好ましくは-5から5℃である。反応時間は使用する原料、酸、反応温度などにより異なるが通常1から24時間で好ましくは1から15時間である。

【0067】

続いてZをYに変換する場合、例えばZが保護されたアミノ基でありYがアセトイミドイルイミノ基であるときは、アミノ基を脱保護し、エチルアセトイミド

ートと反応することにより変換できる。

アミノ基の保護基がBoc基である場合は、TFAでの処理によりtert-ブチルエステルと同時に除去される。また、Z基の場合は、水素添加法により脱保護できる。

水素化触媒としてパラジウム炭素、白金等の触媒を使用することが出来るが、好ましくはパラジウム炭素である。反応溶媒としては、触媒毒とならない不活性な有機溶媒などを使用できるが、例えばアルコール類（メタノール、エタノール等）、エーテル類（例えば、THF等）、アミド類（例えば、DMF、DMAc等）、酢酸又は水が用いられ、好ましくはメタノールである。反応温度は通常0から50℃であり好ましくは10から30℃である。

反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが通常1時間から24時間であり、好ましくは1時間から15時間である。

脱保護したアミノ基にアセトイミドイル基を導入するには、通常使用される塩基（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基または、トリアルキルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基）の存在下エチルアセトイミデートと反応させる。

反応溶媒は反応の進行を妨げず、原料を溶解せしめる溶媒であれば特に制限はないが、アミド類（例えば、DMF、DMAc等）、エステル類（例えば、酢酸エチル等）、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン等）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）等が挙げられ、好ましくはDMFである。反応温度は通常-20から50℃であり好ましくは-5から30℃である。反応時間は通常5分から24時間であり好ましくは10分から15時間である。

#### 【0068】

一般式(XXIX)の化合物は、一般式(XXVIII)のカルボン酸と水酸基を保護したヒドロキシルアミンを従来のカップリング技術により反応させることにより製造することができる（水酸基の保護基としては、当該分野で知られたもののうちから選んで用いることができるが、例えば未置換又は置換のベンジル基、トリアルキルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、テトラヒドロピラニル基、tert

- ブチル基等が挙げられるが、好ましくはベンジル基である。))。

使用する縮合剤としては、例えばDCC、EDC・HCl、EEDQ、HOBT誘導体、HONB誘導体、HOSu誘導体、塩化イソブチルオキシカルボニル、塩化エチルオキシカルボニルとの反応で生成する炭酸モノアルキルエステル誘導体、DPPA等が挙げられ、好ましくはEDC・HClである。反応溶媒は反応の進行を妨げず、原料を溶解せしめる溶媒であれば特に制限はないが、アミド類（例えば、DMF、DMAc等）、エステル類（例えば、酢酸エチル等）、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン等）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）等が挙げられ、好ましくはDMFが用いられる。反応温度は通常-20 から20℃であり好ましくは-15 から0℃である。反応時間は通常1時間から72時間であり好ましくは2時間から48時間である。

#### 【0069】

一般式(VI)の化合物は製造中間体(III)と(V)を従来のカップリング技術により反応させることにより製造される( $R^1$ 、 $R^2$ は前記と同意義であるが、好ましくは $R^1$ がtert-ブチル基、ベンジル基、置換ベンジル基、Boc基であり特に好ましくはベンジル基であり、 $R^2$ がBoc基、Z基である。))。

この反応に使用する縮合剤としては、例えばDCC、EDC・HCl、EEDQ、HOBT誘導体、HONB誘導体、HOSu誘導体、塩化イソブチルオキシカルボニル、塩化エチルオキシカルボニルとの反応で生成する炭酸モノアルキルエステル誘導体、DPPA等が挙げられ、好ましくはEDC・HClである。

反応溶媒は反応の進行を妨げず、原料を溶解させる溶媒であれば特に制限はないが、アミド類（例えば、DMF、DMAc等）、エステル類（例えば、酢酸エチル等）、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン等）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）等が挙げられる。

反応温度は通常-20 から20℃であり好ましくは-15 から0℃である。反応時間は通常1時間から24時間であり好ましくは2時間から15時間である。

#### 【0070】

一般式(I)の化合物は一般式(VI)の化合物または一般式(XXIX)の化合物の水酸基、アミノ基の保護基を除去することにより、または続いて所望によりZ

をYに変換する事により得られる。

水酸基の保護基がベンジル基、アミノ基の保護基がZ基或いは(C1-Z)である場合は、水素添加法で同時に脱保護できる。

水素添加法でベンジル基を除去する場合、水素化触媒としてパラジウム炭素、白金等の触媒を使用することができるが、好ましくはパラジウム炭素である。反応溶媒としては、触媒毒とならない不活性な有機溶媒などを使用することができ、例えばアルコール類（メタノール、エタノール等）、アミド類（例えば、DMF、DMAc等）、酢酸又は水が用いられ、好ましくはメタノールまたは酢酸である。反応温度は通常0から100℃であり好ましくは10から50℃である。反応時間は使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが通常1時間から24時間であり、好ましくは1時間から15時間である。

#### 【0071】

続いてZをYに変換する場合、例えばZが保護されたアミノ基でありYがアセトイミドイルイミノ基であるときは、アミノ基を脱保護し、エチルアセトイミデートと反応することにより変換できる。

脱保護したアミノ基にアセトイミドイル基を導入するには、通常使用される塩基（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基または、トリアルキルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基）の存在下エチルアセトイミデートと反応させる。

反応溶媒は反応の進行を妨げず、原料を溶解せしめる溶媒であれば特に制限はないが、アミド類（例えば、DMF、DMAc等）、エステル類（例えば、酢酸エチル等）、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン等）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）等が挙げられ、好ましくはDMFである。反応温度は通常-20℃から50℃であり好ましくは-5℃から30℃である。反応時間は通常5分から24時間であり好ましくは10分から15時間である。

#### 【0072】

以上のようにして得られた反応生成物は反応終了後、通常の単離精製方法、例えば水又は有機溶媒による抽出、濃縮、中和、蒸留、カラムクロマトグラフィー

および再結晶などの方法により容易に単離することができる。

得られる化合物は、その溶媒和物あるいは塩（酸付加塩を含む）の型であってよく、それらは医薬としてまたは製薬学的にあるいは生理的に許容される酸又は塩基類から誘導されたものであってよい。これら塩としてはそれに限定されるものではないが、次のようなものがあげられる：塩酸、臭素酸、ヨウ素酸、硫酸、硝酸、リン酸、過塩素酸などの無機酸との塩；場合によっては、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、アスコルビン酸、乳酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸などの有機酸との塩；ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属あるいはアルカリ土類金属との塩、さらにはアンモニウムなどの無機塩基類との塩、有機塩基類（例えば、ジメチルアミン、ジエチルアミンなどのジアルキルアミン類、トリアルキルアミン類、ジベンジルアミン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、モルホリン、N-メチルモルホリン、ピペリジンなど）との塩。

また、これら化合物(I)は、常法により製薬学的にあるいは生理学的に許容しうる酸または塩基との塩、たとえば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩など無機酸との塩、化合物によって酢酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩などの有機酸との塩、ナトリウム塩、カリウム塩などアルカリ金属との塩、カルシウム塩などアルカリ土類金属との塩に導くことができる。

### 【0073】

本発明により得られる化合物を適用する組織分解に関する疾病とは、アルツハイマー、パーキンソン病、肺炎、潰瘍性大腸炎、アフタ性潰瘍、気管支喘息、自己免疫性疾患（慢性関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、クローン病、自己免疫性疾患における貧血）、変形性関節症、歯周病疾患、角膜潰瘍、ぶどう膜炎、各種水疱症（先天性表皮水疱症、後天性表皮水疱症、晩発性皮膚ポルフィリン症、類天疱瘡、尋常性天疱瘡）、難治性皮膚潰瘍（褥瘡、放射線治療患者における皮膚潰瘍、糖尿病患者における皮膚潰瘍、閉塞性動脈硬化症患者における皮膚潰瘍）、骨粗鬆症、ベーチェット病、血管新生（癌増殖に随伴する、リンパ種、卵巣癌、転移および浸潤）、悪液質、各種感染症（マラリア、C型肝炎、HIV感染症、結核、敗血症）、各種心疾患（再狭窄、うっ血性心疾患、粥状動脈硬化症）、

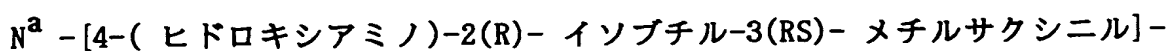


移植片拒絶反応、移植片対宿主病、多発性硬化症、乾癬、糖尿病、腎炎、分裂病、うつ病等を意味する。

かくして製造される化合物(I) およびその塩は、低毒性で且つ経口吸収性に優れ、脊椎動物由来のマトリックスメタロプロテイナーゼ (MMP)活性を強力に抑制したり、及び／または腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 変換酵素活性を強力に抑制し、動物とりわけ哺乳動物(例えば、ヒト、イヌ、ウサギ、ラットなど)に対してそれらの組織などのマトリックスメタロプロテイナーゼ類 (MMPs) の阻害剤、及び／または腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 変換酵素阻害剤として有用である。かくして、本発明の化合物(I) およびその塩は、脊椎動物由来のMMPs及び／またはTNF- $\alpha$  変換酵素に関連した疾患、例えば、アルツハイマー、パーキンソン病、膵炎、潰瘍性大腸炎、アフタ性潰瘍、気管支喘息、自己免疫性疾患(慢性関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、クローン病、自己免疫性疾患における貧血)、変形性関節症、歯周病疾患、角膜潰瘍、ぶどう膜炎、各種水疱症(先天性表皮水疱症、後天性表皮水疱症、晩発性皮膚ポルフィリン症、類天疱瘡、尋常性天疱瘡)、難治性皮膚潰瘍(褥瘡、放射線治療患者における皮膚潰瘍、糖尿病患者における皮膚潰瘍、閉塞性動脈硬化症患者における皮膚潰瘍)、骨粗鬆症、ベーチェット病、血管新生(癌増殖に随伴する、リンパ種、卵巣癌、転移および浸潤)、悪液質、各種感染症(マラリア、C型肝炎、HIV感染症、結核、敗血症)、各種心疾患(再狭窄、うっ血性心疾患、粥状動脈硬化症)、移植片拒絶反応、移植片対宿主病、多発性硬化症、乾癬、糖尿病、腎炎、分裂病、うつ病などの組織分解に関する疾病の予防及び／または治療剤として有望である。特に本発明の化合物(I) およびその塩は、MMPs及び／またはTNF- $\alpha$  変換酵素に対して優れた阻害活性を有するばかりでなく、経口投与でのバイオアベイラビリティ(例えば、経口吸収性など)に優れており、組織分解に関する疾病の予防及び／または治療、さらには症状のさらなる悪化の防止などのための適用が容易であり、医薬として優れている。

【0074】

例えば、本発明により得られる：



$N^e$  - アセトイミドイル-L- リジン N- メチルアミド・1 酢酸塩

$N^a$  - [4-( ヒドロキシアミノ)-2(R)- イソブチル-3(RS)- メチルサクシニル]-  
L-4'- アミノメチレンフェニルアラニン N- メチルアミド・1 酢酸塩

$N^a$  - [4-( ヒドロキシアミノ)-2(R),3(R or S)- ジイソブチルサクシニル]-L-  
アルギニン N- メチルアミド・1 酢酸塩

$N^a$  - [4-( ヒドロキシアミノ)-2(R)- イソブチル-3(RS)- メチルサクシニル]-  
L-アルギニン N- メチルアミド・1 酢酸塩

$N^4$ - [3-グアニジノ-1(S)-メチルカルバモイルプロピル]- $N^1$ - ヒドロキシ-3(R)-  
イソブチル-2-(RS)-(3- フェニルプロピル) スクシンアミド・1 酢酸塩

$N^4$ - [3-グアニジノ-1(S)-メチルカルバモイルプロピル]- $N^1$ - ヒドロキシ-3(R),  
2(RS)-ジイソブチルスクシンアミド・1 酢酸塩

$N^4$ - [3-グアニジノ-1(S)-メチルカルバモイルプロピル]- $N^1$ - ヒドロキシ-3(R)-  
イソブチル-2(R or S)- メチルスクシンアミド・1 酢酸塩

$N^a$  - [4-( ヒドロキシアミノ)-2(R)- イソブチル-3(RS)- メチルサクシニル]-  
L-オルニチン N- メチルアミド・1 酢酸塩

【0075】

$N^a$  - [4-( ヒドロキシアミノ)-2(R)- イソブチル-3(RS)-(3-フェニルプロピル)  
) サクシニル]-  $N^e$  - アセトイミドイル-L- リジン N- メチルアミド・1 酢酸塩

$N^a$  - [4-( ヒドロキシアミノ)-2(R)- イソブチル-3(R or S)- メチルサクシニ  
ル]-4'-[テトラメチル ビス( ホスホノ) メチレンイミノ]-L-フェニルアラニン  
N-メチルアミド

$N^a$  - [4-( ヒドロキシアミノ)-2(R)- イソブチル-3(R or S)- メチルサクシニ  
ル]-4'-[トリメチル ビス( ホスホノ) メチレンイミノ]-L-フェニルアラニン  
N-メチルアミド 1 ナトリウム塩

$N^a$  - [4-( ヒドロキシアミノ)-2(R)- イソブチル-3(RS)- メチルサクシニル]-  
4'-[テトラエチル ビス( ホスホノ) メチレンイミノ]-L-フェニルアラニン N-  
メチルアミド

$N^a$  - [4-( ヒドロキシアミノ)-2(R)- イソブチル-3(RS)- メチルサクシニル]-  
4'-[トリエチル ビス( ホスホノ) メチレンイミノ]-L-フェニルアラニン N-メ

チルアミド 1 ナトリウム塩

$N^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R),3(RS)-ジイソブチルサクシニル]-4'-アミノメチレン-L-フェニルアラニン N-(2-ヒドロキシエチル) アミド・1 酢酸塩

【0076】

$N^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]- $N^e$  -アセトイミドイル-L-リジンN-(2-ヒドロキシエチル) アミド・1 酢酸塩

$N^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-メチルサクシニル]-L-オルニチン-N-シクロプロピルアミド・1 酢酸塩

$N^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-L-リジン N-メチルアミド・1 酢酸塩

$N^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]- $N^e$  -アセトイミドイル-L-リジン N-[2-ヒドロキシ-1(RS)-メチルエチル] アミド・1 酢酸塩

$N^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]- $N^e$  -アセトイミドイル-L-リジン N-(ピペリジン-1-イル) アミド・1 酢酸塩

$N^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-メチルサクシニル]-4'-アセトイミドイルイミノメチレン-L-フェニルアラニン N-メチルアミド・1 酢酸塩

【0077】

$N^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-メチルサクシニル]-4'-アセトイミドイルイミノメチレン-L-フェニルアラニン N-(モルホリン-4-イル) アミド・1 酢酸塩

$N^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(S)-ヒドロキシサクシニル]-4'-アセトイミドイルイミノメチレン-L-フェニルアラニン N-メチルアミド・1 酢酸塩

$N^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]- $N^e$  -アセトイミドイル-L-リジン N-(2-N'N'-ジメチルアミノ

エチル) アミド・2 酢酸塩

$N^a$  - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-

$N^e$  - プロピオンイミドイル-L-リジン N-メチルアミド・1 酢酸塩

$N^a$  - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-[3-(4'-グアニジノフェニル)プロピル]サクシニル]-L-オルニチン-N-メチルアミド・2 酢酸塩

【0078】

等の化合物は、MMPs及び、またはTNF- $\alpha$ 変換酵素に対して優れた阻害活性を有し、且つ従来化合物と比較して飛躍的に経口投与でのバイオアベイラビリティが向上している。よってこれら化合物は、組織分解に関する疾病に対して適用が容易であり、且つ治療及び、又は予防効果の期待できる有用な化合物である。

さらに、本発明で得られる化合物のうち、その官能基として保護されていてもよいホスホノ基を含有するものは、骨破壊抑制活性を示すことが期待され、骨粗鬆症などの予防及び／または治療剤として有望と考えられるし、骨組織分解に関する病気の予防及び／または治療に用いることが期待される。

【0079】

次に、本発明に係る化合物の生物活性の測定法、剤型、投与量等につき説明する。本発明に係る一般式(I)で表される化合物のヒト線維芽細胞由来コラゲナーゼ(組織破壊に関するメタロプロテイナーゼ)阻害活性は、Y. Murawaki らの方法[Journal of Hepatology, 18, p328-334 (1993)]により、また、ヒト線維芽細胞由来ストロメライシン阻害活性は、S. S. Twining の方法[Anal. Biochem, 143, p30 (1984)]により試験される。この試験を行った結果は、試験例としてその具体的な測定手法と共に後述する。

医薬として用いる場合、化合物(I)あるいはその塩は、経口投与、局所投与、または非経口投与等、目的に応じていずれの投与形態(吸入法、あるいは直腸投与も包含される)によってもよく、医薬品組成物あるいは製剤(例えば、粉末剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤、注射剤、シロップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤、ゲル調整品など)として用いることができ、それらは少なくとも一つの本発明の化合物を単独であるいは医薬として許容される担体、アジュバント剤、賦形剤、補形剤及び／又は希釈剤と混合して用いること

ができる。

医薬用の組成物は通常の方法に従って製剤化することができる。

【0080】

経口投与用の固型投与剤型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤などの上記したものあげられる。そのような剤型において、活性成分化合物は、少なくとも一つの添加物、例えば、ショ糖、乳糖、セルロース糖、マニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成又は半合成のポリマー類又はグリセリド類と混合することができる。そのような剤型物はまた、通常の如く、さらなる添加物を含むことができ、例えば不活性希釈剤、マグネシウムステアレートなどの滑沢剤、パラベン類、ソルビン酸などの保存剤、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール、システインなどの抗酸化剤、崩壊剤、結合化剤、増粘剤、緩衝化剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パーフューム剤などがあげられる。錠剤及びピル剤はさらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。

代表的には、経口投与のためのタブレットおよびカプセルは1回毎の服用量を表示形式とするものであり、通常の手段を用いて以下に示す慣用の添加剤を含有せしめることができる。タブレットは、通常の製薬の実施によく知られた方法に従って被覆せられる

- (1) シロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガントゴム、またはポリビニルピロリドンのようなつなぎの物質としての通常の賦形剤、
- (2) ラクトース、砂糖、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシンのような充填剤、
- (3) 例えばステアリンマグネシウム、タルク、ポリエチレングリコールまたはシリカのようなタブレット化した潤滑剤、
- (4) ジャガイモデンプンのような分解剤またはラウリル硫酸塩ナトリウムのような許容しうる湿った薬品。

【0081】

経口液状製剤は、例えば、当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、例えば水

などを含んでいてよいもので、代表的には水分又は油分を含んだ懸濁液、溶液、乳濁液、シロップ、またはエリキシルの形で形成され、または使用前に水または他の適当な賦形剤を加えて液体状に戻すための乾燥生成物として提供されるものであることができる。

こうした液状製剤は、懸濁剤、例えばソルビトール、シロップ、メチルセルロース、グルコースシロップ、ゼラチン、水添食用脂肪；乳化剤、例えばレシチン、ソルビタンモノオレエートまたはアカシア；（食用油を含む）非水賦形剤、例えば扁桃油、分留ココナッツ油、グリセリン、プロピレングリコールまたはエチルアルコールのような油状エステル；防腐剤、例えばp-ヒドロキシ安息香酸メチルまたはプロピルまたはソルビン酸のような通常の添加剤および必要ならば通常の調味料剤、または着色剤を含有することもできる。

経口投薬に関する1回の服用量は約1～500mgであり、好ましくは約25～250mgの一般式（I）の化合物を含有するものである。投与量は対象疾患、症状、投与対象、投与方法などによって異なるが、哺乳動物、例えば成人に投与する場合、適切な1日の服用量は患者の状態によって大きく異なるが、体重1kg当り0.1～300mg、特に体重1kg当り1～100mgの一般式（I）の化合物の服用量が適切である。

ある特定の患者の投与量は、年令、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行なっている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。

#### 【0082】

皮膚への局所塗布用の薬品は、適切に殺菌した水または非水賦形剤の溶液または懸濁液に調剤することができる。添加剤としては、例えば亜硫酸水素ナトリウムまたはエデト酸二ナトリウムのような緩衝剤；酢酸または硝酸フェニル水銀、塩化ベンザルコニウムまたはクロロヘキシジンのような殺菌および抗真菌剤を含む防腐剤およびヒプロメルローズのような濃厚剤が挙げられる。局所的投薬として用いられる薬量は、手当てする部位の大きさによるが、目のための1回（片目）の使用量は、一般式（I）の化合物、10～100mgの範囲である。

活性成分は殺菌した媒体を用いて非経口的に投与させることができる。本明細

書において、非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法などを含むものである。注射用調剤、例えば、無菌注射用水性懸濁物あるいは油性懸濁物は、適当な分散化剤または湿化剤及び懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調整されうる。その無菌注射用調剤は、また、例えば水溶液などの非毒性の非経口投与することのできる希釈剤あるいは溶剤中の無菌の注射のできる溶液または懸濁液であってよい。使用することのできるペーヒクルあるいは溶剤として許されるものとしては、水、リンゲル液、等張食塩液などがあげられる。さらに、通常溶剤または懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油も用いられうる。このためには、いかなる不揮発性油も脂肪酸も使用でき、天然あるいは合成あるいは半合成の脂肪性油又は脂肪酸、そして天然あるいは合成あるいは半合成のモノあるいはジあるいはトリグリセリド類も含められる。

直腸投与用の坐剤は、その薬物と適当な非刺激性の補形剤、例えば、ココアバターやポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが腸管の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなどと混合して製造されることができる。

使用する賦形剤および濃度によって薬品は、賦形剤に懸濁させるかまたは溶解させることができる。局部麻酔剤、防腐剤および緩衝剤のような補助薬は、賦形剤に溶解可能である。変形性関節症および慢性関節リウマチなどの関節炎の治療の使用に関して、本発明の化合物は、経口投与により又は患部関節の関節内への注射により投与することができる。70kgの哺乳動物に対する1日の服用量は、一般式(I)の化合物、10mg~1gの範囲である。

【0083】

#### 【実施例】

次に、実施例、すなわち製造例、試験例並びに製剤例を掲げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの例によって何ら限定されるものではない。下記略記号は次のものを意味するものとして本実施例（製造例など）において用いたものである。

DMF ; N, N- ジメチルホルムアミド、EDC ; 1-(3- ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、HOBT ; 1- ヒドロキシベンゾトリアゾール、

TEA ; トリエチルアミン、THF ; テトラヒドロフラン、Et ; エチル、  
Boc ; tert-ブチルオキシカルボニル、Bn ; ベンジル、Me ; メチル、Cl-Z ;  
2-クロロベンジロキシカルボニル、Z ; ベンジロキシカルボニル、  
tBu ; tert-ブチル、Tce ; 2,2,2-トリクロロエチル、Na ; ナトリウム

【0084】

【製造例1】

$N^a$ -tert-ブチルオキシカルボニル- $N^e$ -ベンジルオキシカルボニル-L-リジン N-メチルアミド (化合物1)

$N^a$ -tert-ブチルオキシカルボニル- $N^e$ -ベンジルオキシカルボニル-L-リジン (10.0 g、26.3 mmol) を DMF (50 ml) に溶解し-15℃で攪拌下、メチルアミン塩酸塩水溶液 [2.13 g (31.5 mmol) / 5 ml]、HOBT (3.55 g、26.3 mmol)、EDC (6.04 g、31.5 mmol) および TEA (4.39 ml、31.5 mmol) を順に添加した。-15℃で1時間、さらに室温で15時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。AcOEt (200 ml) を加え、飽和食塩水、1N塩酸、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液、飽和食塩水の順でそれぞれ2回ずつ分液洗浄した。有機層を無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥後、溶媒を減圧留去し白色固体の表記化合物 (8.20 g、20.8 mmol、収率80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 1.3-1.9 (15H, s+m,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{CH}(\text{CH}_2)_3$ )、2.73 (3H, d,  $J = 4.7$  Hz,  $\text{NH-CH}_3$ )、3.30 (2H, m,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH-CH}_2$ )、4.12 (1H, m,  $\text{NH-CH-CO}$ )、5.08 (2H, s,  $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$ )、5.60 (1H, m, NH)、6.61 (1H, m, NH)、7.2-7.5 (5H, m, 芳香族-H)。

【0085】

【製造例2】

$N^a$ -tert-ブチルオキシカルボニル-L-4'-シアノフェニルアラニン N-(モルホリン-4-イル)アミド (化合物2)

$N^a$ -tert-ブチルオキシカルボニル-L-4'-シアノフェニルアラニンおよび4-アミノモルホリンを用いて製造例1と同様の操作 (1N塩酸分液洗浄を除く) により白色固体の表記化合物 (収率50%) を得た。

融点 ; 181-185℃、Rf 値 ; 0.25 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 1.4 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )、2.6-2.7 (4H, m,  $\text{N-CH}_2$ )



x 2)、2.9-3.2 (2H、■、 $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2$ )、3.4-4.0 (4H、■、 $\text{O-CH}_2 \times 2$ )、4.21 (1H、■、 $\text{NH-CH-CO}$ )、5.09 and 5.19 (2H、■、 $\text{NH} \times 2$ )、7.3-7.6 (4H、■、芳香族-H)。

【0086】

【製造例3】

$\text{N}^a$  - ベンジルオキシカルボニル- $\text{N}^e$  -tert-ブチルオキシカルボニル-L- リジン N-(2-N', N'-ジメチルアミノエチル) アミド (化合物3)

$\text{N}^a$  - ベンジルオキシカルボニル- $\text{N}^e$  -tert-ブチルオキシカルボニル-L- リジンおよびN,N-ジメチルエチレンジアミンを用いて製造例2と同様の操作により白色固体の表記化合物 (収率50%) を得た。

融点; 61°C、Rf 値; 0.26 (クロロホルム: メタノール=10:1)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 1.3-1.9 (15H、s+■、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{CH}(\text{CH}_2)_3$ )、2.21 (6H、s x 2、 $\text{N-CH}_3 \times 2$ )、2.40 (2H、■、 $\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ )、3.09 (2H、■、 $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ )、3.32 (2H、■、 $\text{-OC(=O)NH-CH}_2\text{-}$ )、4.13 (1H、■、 $\text{NH-CH-CO}$ )、4.66 (1H、■、NH)、5.10 (2H、s、 $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$ )、5.60 (1H、■、NH)、6.61 (1H、■、NH)、7.3-7.4 (5H、■、芳香族-H)。

【0087】

【製造例4】

$\text{N}^a$  - ベンジルオキシカルボニル- $\text{N}^e$  -tert-ブチルオキシカルボニル-L- リジン N-(ピペリジン-1-イル) アミド (化合物4)

$\text{N}^a$  - ベンジルオキシカルボニル- $\text{N}^e$  -tert-ブチルオキシカルボニル-L- リジンおよび1-アミノピペリジンを用いて製造例2と同様の操作により白色固体の表記化合物 (収率83%) を得た。

融点; 128-131 °C、Rf 値; 0.17 (クロロホルム: メタノール=20:1)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 1.2-1.8 (21H、s+■、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{CH}(\text{CH}_2)_3 + \text{-(CH}_2)_3\text{- of piperidine}$ )、2.7-3.1 (6H、■、 $\text{N-CH}_2 + \text{N-CH}_2 \times 2$ )、3.98 (1H、■、 $\text{NH-CH-CO}$ )、4.62 and 4.86 (2H、■、 $\text{NH} \times 2$ )、5.10 (2H、s、 $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$ )、6.27 (1H、■、NH)、7.3-7.4 (5H、■、芳香族-H)。

【0088】

【製造例 5】

$N^a$ -tert-ブチルオキシカルボニル-L-4'-シアノフェニルアラニン N-メチル  
アミド (化合物 5)

$N^a$ -tert-ブチルオキシカルボニル-L-4'-シアノフェニルアラニンおよびメチル  
ルアミン塩酸塩を用いて製造例 1 と同様の操作により白色固体の表記化合物 (収  
率84%) を得た。

融点; 165-167 °C、Rf 値; 0.55 (クロロホルム: メタノール=10:1)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 1.38 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.75 (3H, d,  $J = 4.8$  Hz  
、 $\text{NH-CH}_3$ )、3.02 and 3.18 (1H each, m,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2$ )、4.34 (1H, m,  $\text{NH-CH-}$   
CO)、5.08 (1H, m, NH)、6.08 (1H, m, NH)、7.2-7.6 (4H, m, 芳香族-H  
 )。

【0089】

【製造例 6】

$N^a$ -ベンジルオキシカルボニル- $N^e$ -tert-ブチルオキシカルボニル-L-リジ  
ン N-(2-ヒドロキシ-1-(RS) メチルエチル) アミド (化合物 6)

$N^a$ -ベンジルオキシカルボニル- $N^e$ -tert-ブチルオキシカルボニル-L-リジ  
ンおよびDL-2-アミノ-1-プロパノールを用いて製造例 1 と同様の操作により白  
色固体の表記化合物 (収率87%) を得た。

融点; 115-116 °C、Rf 値; 0.096 (クロロホルム: メタノール=20:1)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 1.14 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH-CH}_3$ )、1.30-1.90 (1  
5H, s+m,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{CH}(\text{CH}_2)_3$ )、3.08 (2H, m,  $\text{NH-CH}_2$ )、3.25 (1H, m,  $\text{C}$   
 $\text{H-CH}_3$ )、3.47 and 3.64 (1H each, m,  $\text{CH}_2\text{-OH}$ )、4.11 (1H, m,  $\text{NH-CH-CO}$ )、  
4.73 (1H, m, OH)、5.08 (2H, s,  $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$ )、5.78 (1H, m, NH)、6.42 a  
nd 6.56 (2H, m,  $\text{NH} \times 2$ )、7.35 (5H, m, 芳香族-H)。

【0090】

【製造例 7】

$N^a$ -tert-ブチルオキシカルボニル- $N^d$ -ベンジルオキシカルボニル-L-オル  
ニチンN-メチルアミド (化合物 7)

$N^a$ -tert-ブチルオキシカルボニル- $N^d$ -ベンジルオキシカルボニル-L-オル

ニチンおよびメチルアミン塩酸塩を用いて製造例1と同様の操作により白色固体の表記化合物(収率92%)を得た。

融点; 141-143 °C、Rf 値; 0.22 (クロロホルム: メタノール=20:1)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 1.41 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.57 (2H, ■,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 1.77 (2H, ■,  $\text{CH-CH}_2\text{-}$ ), 2.75 (3H, d,  $J = 4.7$  Hz,  $\text{NH-CH}_3$ ), 3.17 and 3.35 (1H each, ■,  $\text{NH-CH}_2$ ), 4.18 (1H, ■,  $\text{NH-CH-CO}$ ), 4.9-5.3 (4H, ■,  $\text{O-CH}_2\text{-Ph} + \text{NH} \times 2$ ), 6.42 (1H, ■, NH), 7.2-7.5 (5H, ■, 芳香族-H)。

【0091】

#### 【製造例8】

$\text{N}^a$ -tert-ブチルオキシカルボニル- $\text{N}^d$ -ベンジルオキシカルボニル-L-オルニチンN-シクロプロピルアミド(化合物8)

$\text{N}^a$ -tert-ブチルオキシカルボニル- $\text{N}^d$ -ベンジルオキシカルボニル-L-オルニチンおよびシクロプロピルアミンを用いて製造例1と同様の操作により白色固体の表記化合物(収率95%)を得た。

融点; 146-147 °C、Rf 値; 0.27 (クロロホルム: メタノール=20:1)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.48 (2H, ■,  $\text{CH}_2$  of cyclopropyl), 0.74 (2H, ■,  $\text{CH}_2$  of cyclopropyl), 1.43 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.56 (4H, ■,  $\text{CH-(CH}_2)_2\text{-}$ ), 2.69 (1H, ■, CH of cyclopropyl), 3.16 and 3.37 (1H each, ■,  $\text{NH-CH}_2$ ), 4.14 (1H, ■,  $\text{NH-CH-CO}$ ), 5.09 (2H, ■,  $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$ ), 5.02 and 5.22 (1H each, ■,  $\text{NH} \times 2$ ), 6.60 (1H, ■, NH), 7.2-7.5 (5H, ■, 芳香族-H)。

【0092】

#### 【製造例9】

$\text{N}^a$ -tert-ブチルオキシカルボニル- $\text{N}^g$ ,  $\text{N}^g$ -ジベンジルオキシカルボニル-L-アルギニン N-メチルアミド(化合物9)

$\text{N}^a$ -tert-ブチルオキシカルボニル- $\text{N}^g$ ,  $\text{N}^g$ -ジベンジルオキシカルボニル-L-アルギニンおよびメチルアミンを用いて製造例1と同様の操作により白色固体の表記化合物(収率96%)を得た。

融点; 154-156 °C、Rf 値; 0.35 (クロロホルム: メタノール=20:1)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 1.44 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.71 (4H, ■,  $\text{CH-(CH}_2)_2$ )

$\underline{2^-}$  )、2.44 (3H、d、J = 4.8 Hz、 $\text{NH-CH}_3$ )、3.80 and 4.10 (2H、■、 $\text{NH-CH}_2$ )、4.20 (1H、■、 $\text{NH-CH-CO}$ )、5.1-5.3 (4H、■、 $\text{O-CH}_2\text{-Ph} \times 2$ )、5.72 (1H、■、NH)、6.55 (1H、■、NH)、7.3-7.5 (10H、■、芳香族-H)、9.33 and 9.43 (2H、■、NH  $\times 2$ )。

【0093】

【製造例10】

2(S)-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-ジベンジルオキシカルボニルグアニジノブタン酸 N-メチルアミド (化合物10)

4-アミノ-2(S)-tert-ブチルオキシカルボニルアミノブタン酸 N-メチルアミド (15.2 g、65.7 mmol) をDMF (300 ml) に溶解し、TEA (9.16 ml、65.7 mmol) および1H-ピラゾール-N,N'-ビス(ベンジルオキシカルボニル)カルボキサミジン (29.8 g、78.8 mmol) を加え室温で15時間攪拌した。AcOEt (1000 ml) を加え、飽和食塩水、1N塩酸、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、飽和食塩水の順でそれぞれ2回ずつ分液洗浄した。有機層を無水MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた反応混合物をカラムクロマトグラム (シリカゲル; 800 g、ベンゼン: AcOEt = 5 : 1 ~ 3 : 2 の混合溶媒で溶出) で精製することにより、白色固体の表記化合物 (17.2 g、48%) を得た。

融点; 128 °C、Rf 値; 0.68 (クロロホルム: メタノール=10:1)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm ; 1.40 (9H、s、 $\text{C(CH}_3)_3$ )、1.8-2.0 (2H、■、 $\text{CH-(CH}_2\text{)-}$ )、2.60 (3H、d、J = 4.8 Hz、 $\text{NH-CH}_3$ )、3.17 and 3.82 (1H each、■、 $\text{NH-CH}_2$ )、4.13 (1H、■、 $\text{NH-CH-CO}$ )、5.09 and 5.19 (2H each、■、 $\text{O-CH}_2\text{-Ph} \times 2$ )、5.64 (1H、■、NH)、6.55 (1H、■、NH)、7.2-7.4 (11H、■、NH + 芳香族-H)、8.24 and 8.60 (2H、■、NH  $\times 2$ )。

【0094】

【製造例11】

N<sup>a</sup> - ベンジルオキシカルボニル-L-4'-[テトラエチルビス(ホスホニル)メチルイミノ]フェニルアラニン N-メチルアミド (化合物11)

N<sup>a</sup> - ベンジルオキシカルボニル-L-4'-アミノフェニルアラニン N-メチルアミド (3.00 g、9.16 mmol)、オルトギ酸エチル (1.83 ml、11.0 mmol) およ

び亜リン酸ジエチル (4.72 ml、36.6 mmol) の混合物を140 ~160 °Cで2 時間 攪拌した。未反応の亜リン酸ジエチルと反応で生成したEtOHを減圧留去し反応混 合物をカラムクロマトグラム (シリカゲル; 500 g、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH=40:1 ~20 :1 の混合溶媒で溶出) で精製することにより、淡黄色固体の表記化合物 (3.97 g、71%) を得た。

融点; 126-128 °C、Rf 値; 0.44 (クロロホルム: メタノール=10:1)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm ; 1.0-1.4 (12H、■、CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> x 4)、2.70 (3H、d、J = 4.8 Hz、NH-CH<sub>3</sub>)、2.92 (2H、brd、J = 6.8 Hz、C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>)、3.8-4.5 (10H、■、CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> x 4 + NH-CH-CO + P-CH-P)、5.07 (2H、s、O-CH<sub>2</sub>-Ph)、5.40 (1H、■、NH)、5.90 (1H、■、NH)、6.5-7.2 (4H、■、C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)、7.2-7.6 (1 OH、■、芳香族-H + NH)。

【0095】

#### 【製造例12】

N<sup>a</sup> - ベンジルオキシカルボニル-L-4'-[ テトラメチル ビス( ホスホニル) メチルイミノ] フェニルアラニン N- メチルアミド (化合物12)

N<sup>a</sup> - ベンジルオキシカルボニル-L-4'-アミノフェニルアラニン N-メチルアミド (115 g、350 mmol)、オルトギ酸エチル (78 g、530 mmol) および亜リン 酸ジメチル (154 g、1.40 mol) を用いて製造例11と同様の操作により、淡黄色 固体の表記化合物 (157 g、80%) を得た。

融点; 150-153 °C、Rf 値; 0.41 (クロロホルム: メタノール=10:1)。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm ; 2.67 (3H、s、NH-CH<sub>3</sub>)、2.73 and 2.98 (1H each、■、C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>)、3.73-3.78 (12H、■、O-CH<sub>3</sub> x 4)、4.25 (1H、■、NH-CH-CO)、4.6-4.7 (1H、■、P-CH-P)、5.02 (2H、s、O-CH<sub>2</sub>-Ph)、6.7-7.1 (4H、■、C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)、7.2-7.3 (5H、■、芳香族-H)。

【0096】

#### 【製造例13】

N<sup>a</sup> -tert-ブチルオキシカルボニル-N<sup>e</sup> -2- クロロベンジルオキシカルボニル -L- リジン N- メチルアミド (化合物13)

N<sup>a</sup> -tert-ブチルオキシカルボニル-N<sup>e</sup> -2- クロロベンジルオキシカルボニル

-L- リジンおよびメチルアミン塩酸塩を用いて製造例1と同様の操作により白色固体の表記化合物(収率94%)を得た。

融点; 109-110 °C、Rf 値; 0.48 (クロロホルム: メタノール=10:1)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 1.3-1.9 (15H, s + ■、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$ )、2.80 (3H, d、 $J = 4.8$  Hz、 $\text{NH}-\text{CH}_3$ )、3.20 (2H, ■、 $\text{NH}-\text{CH}_2$ )、4.04 (1H, ■、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$ )、4.95 and 5.14 (1H each, ■、 $\text{NH} \times 2$ )、5.21 (2H, s、 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$ )、6.21 (1H, ■、NH)、7.2-7.5 (4H、■、芳香族-H)。

【0097】

【製造例14】

$\text{N}^a$ -tert-ブチルオキシカルボニル-L-4'-シアノフェニルアラニン N-(2-ベンジルオキシエチル) アミド (化合物14)

$\text{N}^a$ -tert-ブチルオキシカルボニル-L-4'-シアノフェニルアラニンおよびO-ベンジルアミノエタノールを用いて製造例1と同様の操作により白色固体の表記化合物(収率90%)を得た。

融点; 99-102°C、Rf 値; 0.55 (クロロホルム: メタノール=20:1)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 1.39 (9H, s、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )、3.03 and 3.16 (1H each, ■、 $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$ )、3.4-3.5 (4H、■、 $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ )、4.33 (1H, ■、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$ )、4.46 (2H, s、 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ )、5.01 (1H, ■、NH)、6.22 (1H, ■、NH)、7.2-7.6 (9H、■、芳香族-H)。

【0098】

【製造例15】

$\text{N}^a$ -tert-ブチルオキシカルボニル- $\text{N}^e$ -2-クロロベンジルオキシカルボニル-L-リジン N-(2-ベンジルオキシエチル) アミド (化合物15)

$\text{N}^a$ -tert-ブチルオキシカルボニル- $\text{N}^e$ -2-クロロベンジルオキシカルボニル-L-リジンおよびO-ベンジルアミノエタノールを用いて製造例1と同様の操作により白色固体の表記化合物(収率99%)を得た。

融点; 69-71 °C、Rf 値; 0.60 (クロロホルム: メタノール=10:1)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 1.2-1.9 (15H, s + ■、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$ )、3.18 (2H, ■、 $\text{NH}-\text{CH}_2$ )、3.4-3.6 (4H、■、 $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ )、4.04 (1H, ■、NH)

$-\text{CH}-\text{CO}$ )、4.51 (2H, s,  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ )、4.93 and 5.12 (1H each, m,  $\text{NH} \times 2$ )、5.21 (2H, s,  $\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$ )、6.44 (1H, m,  $\text{NH}$ )、7.2-7.5 (9H, m, 芳香族-H)。

【0099】

【製造例16】

3(RS)-tert-ブチルオキシカルボニル-6-フェニル-2(R)-イソブチルヘキサノ酸 (化合物16)

a) ベンジル 2(R)-ブromo-4-メチルペンタノエート (化合物16-a)

2(R)-ブromo-4-メチルペンタノ酸 (28.5 g, 146 mmol)、ベンジルアルコール (18.1 ml, 175 mmol)、および、4-ジメチルアミノピリジン (1.90 g, 14.6 mmol) をジクロロメタン (140 ml) に溶解し、氷冷撹拌下、EDC (35.6 g, 175 mmol) を添加した。氷冷下で1時間、さらに室温で一晩撹拌後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順でそれぞれ2回ずつ分液洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、カラムクロマトグラム (シリカゲル; 700 g、n-ヘキサン: AcOEt = 40:1 の混合溶媒で溶出) で精製する事により、無色油状の表記化合物 (32.0 g, 77%) を得た。

比旋光度  $[\alpha]_D^{20} = +31.8^\circ$  (c=1.0, MeOH)、Rf 値; 0.48 (AcOEt : n-ヘキサン=1 : 5)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.9 (6H, 2 x d,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.67 (1H, m,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2$ )、1.90 (2H, m,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2$ )、4.30 (1H, t,  $J = 7$  Hz,  $-\text{CH}-\text{Br}$ )、5.2 (2H, s,  $\text{CH}_2-\text{Ph}$ )、7.32 (5H, s, 芳香族-H)。

【0100】

b) ジベンジル 3(RS)-tert-ブチルオキシカルボニル-2(R)-イソブチルスクシネート (化合物16-b)

ベンジル tert-ブチルマロネート (24.9 g, 99.6 mmol) を DMF (60 ml) に溶解し、0℃で撹拌下、tert-ブトキシカリウム (13.4 g, 120 mmol) を少しづつ添加した。室温で1時間撹拌後、再び0℃とし、化合物16-a (28.4 g, 99.6 mmol) の DMF (60 ml) 溶液を1時間で滴下した。5℃で15時間撹拌後、AcOEt (2 L) を加え、飽和食塩水、1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽

和食塩水の順でそれぞれ2回ずつ分液洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、カラムクロマトグラム（シリカゲル；750 g、n-ヘキサン：AcOEt = 20 : 1 の混合溶媒で溶出）で精製する事により、無色油状の表記化合物（40.0 g、89%）を得た。

比旋光度  $[\alpha]_D = +16.7^0$  (c=1.0、MeOH)、Rf 値；0.56 (AcOEt : n-ヘキサン = 1 : 5)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.82 (6H、2xd、 $J = 10$  Hz、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.15-1.8 (12H、2 x s + ■、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH}_2$ 、+  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )、3.2 (1H、■、 $\text{CH}_2\text{-CH-CO}$ )、3.7 (1H、■、 $\text{CO-CH-CO}$ )、5.1 (4H、■、 $\text{CH}_2\text{-Ph} \times 2$ )、7.32 (10H、s、芳香族-H)。

【0101】

c) ジベンジル 3(RS)-tert-ブチルオキシカルボニル-3-シンナミル-2(R)-イソブチルスクシネート（化合物16-c）

化合物 16-b (9.49 g、20.9 mmol) を DMF (100 ml) に溶解し、室温で攪拌下、60% 水素化ナトリウム (1.0 g、25.1 mmol) を少しずつ添加した。室温で2時間攪拌後、0℃に冷却しシンナミル プロミド (5.35 g、27.2 mmol) を少量ずつ加え5℃で15時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、AcOEt (500 ml) を加え、飽和食塩水、1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順でそれぞれ2回ずつ分液洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去しカラムクロマトグラム（シリカゲル；700 g、n-ヘキサン：AcOEt = 20 : 1 の混合溶媒で溶出）で精製することにより、無色油状の表記化合物 (10.9 g、91%) を得た。

Rf 値；0.34 (AcOEt : n-ヘキサン = 1 : 9)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.7-1.0 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.1-2.1 (12H、■、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH}_2$ 、+  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )、2.8 (2H、bd、 $J = 5.4$  Hz、 $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$ )、3.0-3.3 (1H、■、 $\text{CH}_2\text{-CH-CO}$ )、5.0-5.2 (4H、■、 $\text{CH}_2\text{-O} \times 2$ )、6.1-6.4 (2H、■、 $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$ )、7.1-7.5 (15H、■、芳香族-H)。

【0102】

d) 3(RS)-tert-ブチルオキシカルボニル-6-フェニル-2(R)-イソブチルヘキサ



## ン酸 (化合物 16)

化合物 16-c (4.2 g、7.36 mmol) をエタノール (35 ml) に溶解し 10% パラジウム炭素 (50% 湿体、1.3 g) を添加後、水素を流しながら室温で 7 時間激しく攪拌した。触媒を濾別後、エタノールを減圧留去し、残渣に、N-メチルモルホリン (0.81 ml、7.36 mmol) とトルエン (50 ml) を加え、2 時間環流した。反応液を、1N 塩酸、飽和食塩水の順でそれぞれ 2 回ずつ分液洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、カラムクロマトグラム (シリカゲル; 150 g、クロロホルム: メタノール = 200 : 1 の混合溶媒で溶出) で精製することにより、無色油状の表記化合物 (1.1 g、43%) を得た。

Rf 値; 0.60 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 95 : 5 : 3)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 0.88 (6H, bd,  $J = 5.7$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.0-2.0 (16H, ■、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH}_2$ 、 $+ \text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ph}$ )、2.4-2.8 (4H、■、 $\text{CH-CO} \times 2 + \text{CH}_2\text{-Ph}$ )、7.0-7.4 (5H、■、芳香族-H)。

【0103】

## 【製造例 17】

3(RS)-tert-ブチルオキシカルボニル-5-メチル-2(R)-イソブチルヘキサン酸 (化合物 17)

化合物 16-b とヨウ化メタリルを用いて製造例 16-c、d と同様の操作を行い淡黄色油状の表記化合物 (通算収率 52%) を得た。

Rf 値; 0.23 (AcOEt : n-ヘキサン = 1 : 4)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 0.90 (12H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \times 2$ )、1.0-1.3 (2H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \times 2$ )、1.4-1.8 (13H、S + ■、 $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2 \times 2 + \text{C}(\text{CH}_3)_3$ )、2.5-2.7 (2H、■、 $\text{CH-CO} \times 2$ )。

【0104】

## 【製造例 18】

2(R)-[1(RS)-(tert-ブチルオキシカルボニル)エチル]-4-メチルペンタン酸 (化合物 18)

化合物 16-b とヨウ化メチルを用いて製造例 16-c、d と同様の操作を行い淡黄色油状の表記化合物 (通算収率 79%) を得た。

Rf 値; 0.28 (クロロホルム:メタノール=20:1)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.91 (6H, ■,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.1-1.3 (4H, ■,  $\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2 + \text{CO-CH-CH}_3$ )、1.4-1.8 (11H, s + ■,  $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{C}(\text{CH}_3)_3$ )、2.59 and 2.73 (2H, ■,  $\text{CH-CO} \times 2$ )。

【0105】

【製造例19】

3(R)-カルボキシ-5-メチル-2(RS)-(3-フェニルプロピル)ヘキサン酸-N-ベンジルオキシ-N-ベンジルオキシカルボニルアミド (化合物19)

a) 5-メチル-2(RS)-(3-フェニルプロピル)-3(R)-2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニル-ヘキサン酸-N-ベンジルオキシ-N-ベンジルオキシカルボニルアミド (化合物19-a)

5-メチル-2(RS)-(3-フェニルプロピル)-3(R)-2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニル-ヘキサン酸 (1.00 g, 2.27 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) に溶解し窒素雰囲気下 0℃ に冷却した。DMF (5 滴)、オキサリルクロリド (217  $\mu\text{l}$ 、2.49 mmol) をシリンジで加え 0℃ で 20 分間攪拌した。この溶液を O-ベンジル-N-ベンジルオキシカルボニルヒドロキシルアミン (640 mg, 2.49 mmol)、TEA (1.04 ml、7.47 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) 溶液に窒素雰囲気下 0℃ を保ちながら滴下し、反応溶液を室温で 15 時間攪拌した。反応液を 1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順でそれぞれ 2 回ずつ分液洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、カラムクロマトグラム (シリカゲル; 40 g, n-ヘキサン:AcOEt = 10:1 の混合溶媒で溶出) で精製することにより、無色油状の表記化合物 (1.1 g、43%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.8-0.9 (6H, ■,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.1-1.3 (1H, ■,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.4-1.9 (6H, ■,  $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ph}$ )、2.53 (2H, ■,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ph}$ )、2.84 (1H, ■,  $\text{CH-CO}$ )、3.83 (1H, ■,  $\text{CH-CO}$ )、4.66 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{-CCl}_3$ )、4.88 (2H, s,  $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$ )、5.26 (2H, s,  $\text{C(=O)O-CH}_2\text{-Ph}$ )、7.0-7.4 (15H, ■, 芳香族-H)。

【0106】

b) 3(R)-カルボキシ-5-メチル-2(RS)-(3-フェニルプロピル)ヘキサン酸-N-ベ

ンジルオキシ-N-ベンジルオキシカルボニルアミド (化合物 19)

化合物 19-a (800 mg, 1.21 mmol) を酢酸 (30 ml) に溶解し亜鉛末 (2.80 g、36.0 mmol) を加え室温で 2.5 時間攪拌した。亜鉛末を濾別し酢酸を留去後、AcOEt を加えた。AcOEt 溶液を飽和食塩水、1N 塩酸、飽和食塩水の順でそれぞれ 2 回ずつ分液洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、カラムクロマトグラム (シリカゲル; 50 g、n-ヘキサン: AcOEt = 5 : 1 の混合溶媒で溶出) で精製することにより、無色油状の表記化合物 (430 mg, 68%) を得た。

Rf 値; 0.37 (AcOEt : n-ヘキサン = 1 : 2)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.8-1.0 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.1-1.3 (1H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.4-1.9 (6H、■、 $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$  +  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ph}$ )、2.55 (2H、■、 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ph}$ )、2.92 (1H、■、 $\text{CH-CO}$ )、3.91 (1H、■、 $\text{CH-CO}$ )、4.87 (2H、s、 $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$ )、5.26 (2H、s、 $\text{C(=O)O-CH}_2\text{-Ph}$ )、7.0-7.4 (15H、■、芳香族-H)。

【0107】

【製造例 20】

3(RS)-tert-ブトキシカルボニル-6-[4'-( $\text{N}^1, \text{N}^2$ -ジベンジルオキシカルボニルグアニド)フェニル]-2(R)-イソブチルヘキサン酸 (化合物 20)

a) ジベンジル 3(RS)-tert-ブトキシカルボニル-3-(4'-ニトロシンナミル)-2(R)-イソブチルスクシネート (化合物 20-a)

化合物 16-b と 4-ニトロシンナミルブロミドを用いて製造例 16-c と同様の操作を行い黄色油状の表記化合物 (収率 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.8-1.0 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.1-1.5 (12H、s + ■、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH}_2$  +  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )、2.90 (2H、■、 $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$ )、3.21 (1H、■、 $\text{CH-CO}$ )、5.03 and 5.14 (2H each、s x 2、 $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$  x 2)、6.3-6.5 (2H、■、 $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$ )、7.2-7.4 (12H、■、芳香族-H)、8.1 (2H、■、芳香族-H)。

【0108】

b) 3(RS)-tert-ブトキシカルボニル-3-(4'-アミノフェニレントリメチレン)-2(R)-イソブチルコハク酸 (化合物 20-b)

化合物20-a (4.50 g, 7.31 mmol)をエタノール (100 ml) に溶解し5%パラジウム炭素 (50% 湿体、2.5 g) を添加後、水素を流しながら室温で2時間激しく攪拌した。触媒を濾別後、エタノールを減圧留去し無色油状の表記化合物 (定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm ; 0.8-1.0 (6H, ■,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.1-2.0 (16H, ■,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH}_2 + \text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$ )、2.49 (2H, ■,  $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$ )、2.7-3.5 (1H, ■,  $\text{CH-CO}$ )、6.7-7.1 (4H, ■, 芳香族-H)。

【0109】

c) 3(RS)-tert-ブトキシカルボニル-6-[4'-(N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-ジベンジルオキシカルボニルグアニド) フェニル]-2(R)- イソブチルヘキサン酸 (化合物20)

化合物20-b (2.98 g, 7.31 mmol) をDMF (30 ml) に溶解し、TEA (3.10 ml、21.9 mmol) および1H-ピラゾール-N,N'-ビス(ベンジルオキシカルボニル)カルボキサミジン (3.32 g, 8.77 mmol) を加え40℃で15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、AcOEt (100 ml) に溶解し1N 塩酸、飽和食塩水の順でそれぞれ2回ずつ分液洗浄後、無水MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を減圧留去し、カラムクロマトグラム (シリカゲル; 400 g、CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 200 : 1 の混合溶媒で溶出) で精製することにより、無色油状の表記化合物 (1.03 g, 21%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.8-1.0 (6H, ■,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.0-1.8 (16H, ■,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH}_2 + \text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$ )、2.4-2.7 (4H, ■,  $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4 + \text{CH-CO} \times 2$ )、5.1-5.3 (4H, ■,  $\text{O-CH}_2\text{-Ph} \times 2$ )、7.10 (2H, ■,  $\text{NH} \times 2$ )、7.2-7.5 (14H, ■, 芳香族-H)。

【0110】

【製造例21】

メチル 3(R)-カルボキシ-2(S)-ヒドロキシ-5-メチルヘキサノエート (化合物21)

3(R)-カルボキシ-2(S)-ヒドロキシ-5-メチルヘキサン酸 (440 mg, 2.31 mmol) に無水トリフルオロ酢酸 (4 ml) を加え、0℃で4時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣にメタノール (4 ml) を加え0℃で2時間攪拌し、メタノールを留去後、カラムクロマトグラム (シリカゲル; 35 g、クロロホルム : メタノール =

20:1 の混合溶媒で溶出) で精製する事により、無色油状の表記化合物 (344 mg、73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.94 (6H, d,  $J=5.0$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.3-2.0 (16H、■、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH}_2$ )、2.8-3.2 (1H、■、 $\text{CH-CO}_2\text{H}$ )、3.82 (3H, s、 $\text{OCH}_3$ )、4.29 (1H, d、 $J=3.5$  Hz、 $\text{HO-CH}$ )、6.6 (2H、br■、 $\text{OH} + \text{CO}_2\text{H}$ )。

【0111】

【製造例 22】

$\text{N}^a$  - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-  
 $\text{N}^e$  - アセトイミドイル-L-リジン N-メチルアミド・1 酢酸塩 (化合物 22)  
 a)  $\text{N}^e$  - ベンジルオキシカルボニル-L-リジン N-メチルアミド・1 塩酸塩 (化合物 22-a)

化合物 1 (8.20 g, 20.8 mmol) を氷冷下 4N HCl (AcOEt 溶液、100 ml) に溶解し、同じ温度で 45 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 ml) を加え析出した結晶を濾取、減圧下乾燥し白色結晶の表記化合物 (定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm ; 1.3-1.8 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_2)_3$ )、2.70 (3H, s、 $\text{NH-C}_3\text{H}_3$ )、3.27 (2H、■、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH-CH}_2$ )、4.25 (1H、■、 $\text{NH-CH-CO}$ )、5.05 (2H, s、 $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$ )、7.2-7.5 (5H、■、芳香族-H)。

【0112】

b)  $\text{N}^a$  - [4-tert-ブトキシ-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]- $\text{N}^e$   
 - ベンジルオキシカルボニル-L-リジン N-メチルアミド (化合物 22-b)

化合物 22-a (6.86 g, 20.8 mmol) を DMF (26 ml) -  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 ml) に溶解し -15℃ で攪拌下、化合物 18 (4.60 g, 18.8 mmol)、HOBT (3.40 g, 24.9 mmol)、EDC (4.77 g, 24.9 mmol) および TEA (2.89 ml、20.8 mmol) を順に添加した。-15℃ で 1 時間、さらに室温で 15 時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。AcOEt (200 ml) を加え、飽和食塩水、1N 塩酸、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液、飽和食塩水の順でそれぞれ 2 回ずつ分液洗浄した。有機層を無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥後、溶媒を減圧留去し得られた反応混合物をカラムクロマトグラム (シリカゲル; 200 g、クロロホルム: メタノール = 40:1 の混合溶媒で溶出) で精製することにより白

色固体の表記化合物 (6.87 g, 70%)を得た。

Rf 値; 0.55 (クロロホルム:メタノール=10:1)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.8-0.9 (6H, ■,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.0-1.2 (4H, ■,  $\text{CO-CH-CH}_3 + \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.3-1.9 (17H, s + ■,  $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2 + (\text{CH}_2)_3\text{-CH}_2\text{-NH} + \text{C}(\text{CH}_3)_3$ )、2.4-2.7 (5H, d + ■,  $J=4.7$  Hz,  $\text{NH-CH}_3 + \text{CH-CO} \times 2$ )、3.2-3.4 (2H, ■,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ )、4.25 (1H, ■,  $\text{NH-CH-CO}$ )、5.10 (2H, s,  $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$ )、6.5 (1H, ■, NH)、7.0-7.2 (2H, ■,  $\text{NH} \times 2$ )、7.2-7.5 (5H, ■, 芳香族-H)。

【0113】

c)  $\text{N}^a$  - [4-ヒドロキシ-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル] -  $\text{N}^e$  - ベンジルオキシカルボニル-L-リジン N-メチルアミド・1 酢酸塩 (化合物 22-c)

化合物 22-b (3.4 g, 6.54 mmol) に氷冷した 95% トリフクロ酢酸 (水 5% 含有、20 ml) を加え、5℃で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、 $\text{Et}_2\text{O}$  を加えて室温で1時間攪拌後、析出した固形物を濾取し、乾燥する事により、無色ガラス状の表記化合物 (3.0 g, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.8-1.0 (6H, ■,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.0-1.3 (4H, ■,  $\text{CO-CH-CH}_3 + \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.3-1.8 (8H, ■,  $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}(\text{CH}_2)_3$ )、2.49 (1H, ■,  $\text{CH-CO}$ )、2.75 (4H, ■,  $\text{NH-CH}_3 + \text{CH-CO}$ )、2.94 (2H, ■,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ )、4.30 (1H, ■,  $\text{NH-CH-CO}$ )、5.12 (2H, s,  $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$ )、6.5 (1H, ■, NH)、7.0-7.1 (2H, ■,  $\text{NH} \times 2$ )、7.2-7.5 (5H, ■, 芳香族-H)。

【0114】

d)  $\text{N}^a$  - [4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル] -  $\text{N}^e$  - アセトイミドイル-L-リジン N-メチルアミド (化合物 22-d)

化合物 22-c (2.0 g, 4.31 mmol) をメタノール (40 ml) に溶解し、5% パラジウム炭素 (50% 湿体、1.0 g) を添加後、水素を流しながら室温で 3.5 時間激しく攪拌した。触媒を濾別後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を DMF (40 ml) に溶解し 0℃に冷却後、TEA (1.93 ml, 13.8 mmol) およびエチルアセト

イミデート塩酸塩 (577 mg、4.53 mmol) を添加した。

室温で15時間攪拌後0℃に冷却し、HOBT (612 mg、24.9 mmol)、0-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.38 g、8.62 mmol)、EDC (1.65 g、8.62 mmol) およびTEA (1.20 ml、8.62 mmol) を順に添加した。室温で15時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。この反応混合物をダイヤイオン HP-20 (三菱化学; 200 ml、0-70% メタノール水溶液で溶出) およびカラムクロマトグラム (シリカゲル; 70 g、クロロホルム: メタノール: 酢酸=10:2:1 から5:2:1 の混合溶媒で溶出) で精製し、水 (30 ml) を加えて凍結乾燥する事により、白色無定形粉末の表記化合物 (1.0 g、49%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$  ppm ; 0.7-0.9 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、0.9-1.1 (4H、■、 $\text{CO-CH-CH}_3 + \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.2-1.9 (8H、■、 $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH-}(\text{CH}_2)_3$ )、1.94 (3H、s、 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ )、2.18 (3H、s、 $\text{C-CH}_3$ )、2.55 (1H、■、 $\text{CH-CO}$ )、2.73 (4H、■、 $\text{NH-CH}_3 + \text{CH-CO}$ )、3.0-3.4 (2H、■、 $\text{CH}_2\text{-NH}$ )、4.36 (1H、■、 $\text{NH-CH-CO}$ )、4.89 (2H、s、 $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$ )、7.2-7.4 (5H、■、芳香族-H)。

【0115】

e)  $\text{N}^a$  - [4-(N- ヒドロキシアミノ)-2(R)- イソブチル-3(RS)- メチルサクシニル] -  $\text{N}^e$  - アセトイミドイル-L- リジン N- メチルアミド・1 酢酸塩 (化合物 22)

化合物22-dの化合物 (1.0 g、2.10 mmol) を酢酸 (10 ml) に溶解し、5% パラジウム炭素 (50%湿体、1.0 g) を添加後、水素を流しながら室温で 2.0時間 激しく攪拌した。触媒を濾別後、酢酸を減圧留去した。得られた残渣に $\text{Et}_2\text{O}$  (20 ml) を加え析出した結晶を濾取することにより白色結晶の表記化合物 (889 mg、95%) を得た。

融点; 161-165℃、Rf 値; 0.15 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=5:2:1)、0.43 ( $n\text{-BuOH}$ :  $\text{AcOH}$ : 水=4:1:1)、FABMS ( $\text{M}^++1$ ): 386。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm ; 0.8-0.9 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.0-1.1 (4H、■、 $\text{CO-CH-CH}_3 + \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.3-1.9 (8H、■、 $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2 + (\text{CH}_2)_3\text{-CH}_2\text{-NH}$ )、1.94 (3H、s、 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ )、2.24 (4H、s + ■、 $\text{C-CH}_3 + \text{CH-CO}$ )、2.55 (1H、■、 $\text{CH-CO}$ )、2.72 (3H、■、 $\text{NH-CH}_3$ )、3.22 (2H、■、 $\text{CH}_2\text{-NH}$ )、4.28 (1H、■、

NH-CH-CO)。

【0116】

【製造例23】

$N^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-L-4'-アミノメチレンフェニルアラニン N-メチルアミド・1酢酸塩 (化合物23)

a)  $N^a$  -[4-tert-ブトキシ-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-L-4'-シアノフェニルアラニン N-メチルアミド (化合物23-a)

化合物5および化合物18を用いて製造例22-a、bと同様の操作を行い白色固体の表記化合物 (収率80%) を得た。

融点; 160-164 °C、Rf 値; 0.60 (クロロホルム: メタノール=10:1)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.7-0.9 (9H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CO-CH-CH}_3$ )、1.2-1.5 (12H、■、 $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{C}(\text{CH}_3)_3$ )、2.41 (2H、■、 $\text{CH-CO} \times 2$ )、2.73 (3H、■、 $\text{NH-CH}_3$ )、3.0-3.4 (2H、■、 $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2$ )、4.12 (1H、■、 $\text{NH-CH-CO}$ )、6.27 and 6.58 (1H each、■、 $\text{NH} \times 2$ )、7.33-7.59 (4H、■、芳香族-H)。

【0117】

b)  $N^a$  -[4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-L-4'-シアノフェニルアラニン N-メチルアミド (23-b)

化合物23-a (36.9 g、85.9 mmol) に氷冷した95% トリフロロ酢酸 (水5%含有、200 ml) を加え、5 °Cで2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、 $\text{Et}_2\text{O}$ を加えて室温で1時間攪拌後、析出した固形物を濾取し乾燥した。

得られた固形物をDMF (300 ml) に溶解し-15 °Cに冷却後、HOBT (13.9 g、103 mmol)、O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (20.6 g、129 mmol)、EDC (19.7 g、103 mmol) およびTEA (18.0 ml、129 mmol) を順に添加した。室温で15時間攪拌後、反応混合液を水 (2 L) に滴下し析出した結晶を濾取した。得られた結晶を1N塩酸、10% $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液、水、 $\text{Et}_2\text{O}$ の順で洗浄し減圧下乾燥し白色結晶の表記化合物 (39.2 g、95%) を得た。

Rf 値; 0.42 and 0.47 (クロロホルム: メタノール=10:1)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm ; 0.5-1.0 (10H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CO-CH-CH}_3$ )



、1.2-1.5 (2H、■、 $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ )、2.0 and 2.34 (1H each、■、 $\text{CH-CO} \times 2$ )、2.73 (3H、■、 $\text{NH-CH}_3$ )、2.98 and 3.19 (1H each、■、 $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2$ )、3.59 (1H、■、 $\text{NH-CH-CO}$ )、4.63 (1H、■、NH)、4.86 (2H、■、 $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$ )、7.13 (1H、■、NH)、7.3-7.6 (9H、■、芳香族-H)。

【0118】

c)  $\text{N}^a$ -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-L-4'-アミノメチレンフェニルアラニン N-メチルアミド・1酢酸塩 (化合物23)

化合物23-b (10.0 g、20.8 mmol) を酢酸 (90 ml) に溶解し、5% パラジウム炭素 (50%湿体、5 g) を添加後、水素を流しながら室温で 16 時間激しく攪拌した。触媒を濾別後、酢酸を減圧留去し得られた残渣を水 (80 ml) に溶解し凍結乾燥した。この粗生成物を逆相カラムクロマトグラム (富士シリシア化学 Chromatorex ODS-1020T ; 500 g、0%から4%メタノール / 0.1% 酢酸水溶液で溶出) を用いて精製後、凍結乾燥することにより、白色固体の表記化合物 (6.7 g、71%)を得た。

融点; 223-226 °C、Rf 値; 0.14 (クロロホルム:メタノール:酢酸=5 : 2 : 1)、0.52 and 0.60 (n-BuOH : AcOH : 水=4 : 1 : 1)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm ; 0.68 (3H、■、 $\text{CO-CH-CH}_3$ )、0.7-0.9 (6H、■、 $\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ )、1.2-1.6 (4H、■、 $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.93 (3H、s、 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ )、2.57 (2H、■、 $\text{CH-CO} \times 2$ )、2.66 (3H、■、 $\text{NH-CH}_3$ )、2.89-3.30 (2H、■、 $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2$ )、4.04 (2H、■、 $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ )、4.67 (1H、■、 $\text{NH-CH-CO}$ )、7.35 (4H、■、芳香族-H)。

【0119】

【製造例24】

$\text{N}^a$ -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R),3(R or S)-ジイソブチルサクシニル]-L-アルギニン N-メチルアミド・1酢酸塩 (化合物24)

a)  $\text{N}^a$ -[4-tert-ブトキシ-2(R),3(RS)-ジイソブチルサクシニル]- $\text{N}^g$ ,  $\text{N}^g$ -ジベンジルオキシカルボニル-L-アルギニン N-メチルアミド (化合物24-a)

化合物9および化合物17を用いて製造例22-a、bと同様の操作を行い白色固体の表記化合物(収率66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.8-0.9 (12H, ■,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \times 2$ )、1.1-1.3 (2H, ■,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \times 2$ )、1.4-2.0 (17H, s + ■,  $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2 \times 2 + (\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-NH} + \text{C}(\text{CH}_3)_3$ )、2.4-2.6 (2H, ■,  $\text{CH-CO} \times 2$ )、2.72 (3H, d,  $J=4.8$  Hz,  $\text{NH-CH}_3$ )、3.6-3.9 (2H, ■,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ )、4.32 (1H, ■,  $\text{NH-CH-CO}$ )、5.0-5.3 (4H, s  $\times 2$ ,  $\text{O-CH}_2\text{-Ph} \times 2$ )、7.0 (1H, ■, NH)、7.2-7.5 (11H, ■, 芳香族-H + NH)、8.3 and 8.5 (2H, ■,  $\text{NH} \times 2$ )。

【0120】

b)  $\text{N}^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R),3(R or S)-ジイソブチルサクシニル]-L-アルギニン N-メチルアミド・1酢酸塩(化合物24)

化合物24-aを用いて製造例23-b、cと同様の操作を行い白色固体の表記化合物(通算収率60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm ; 0.6-0.9 (12H, ■,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \times 2$ )、1.0-1.2 (2H, ■,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \times 2$ )、1.3-1.9 (8H, ■,  $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2 \times 2 + (\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-NH}$ )、1.96 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ )、2.4-2.6 (2H, ■,  $\text{CH-CO} \times 2$ )、2.72 (3H, s,  $\text{NH-CH}_3$ )、3.6-3.9 (2H, ■,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ )、4.27 (1H, ■,  $\text{NH-CH-CO}$ )。

【0121】

【製造例25】

$\text{N}^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-L-アルギニン N-メチルアミド・1酢酸塩(化合物25)

a)  $\text{N}^a$  -[4-tert-ブトキシ-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]- $\text{N}^d$ ,  $\text{N}^w$  -ジベンジルオキシカルボニル-L-アルギニン N-メチルアミド(化合物25-a)

化合物9および化合物18を用いて製造例22-a、bと同様の操作を行い白色固体の表記化合物(収率57%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.7-1.0 (6H, ■,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.0-1.3 (4H, ■,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CO-CH-CH}_3$ )、1.3-2.0 (15H, s + ■,  $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2 + (\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-NH} + \text{C}(\text{CH}_3)_3$ )、2.2-2.7 (5H, d + ■,  $J=4.8$  Hz,  $\text{NH-CH}_3 + \text{CH-CO} \times 2$ )、

3.6-4.6 (3H、■、 $\text{CH}_2\text{-NH} + \text{NH-CH-CO}$ )、5.14 and 5.23 (4H、s x 2、 $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$  x 2)、6.5-7.1 (3H、■、 $\text{NH} \times 3$ )、7.2-7.5 (10H、■、芳香族-H)、9.5 (1H、■、NH)。

【0122】

b)  $\text{N}^a$ -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-L-アルギニン N-メチルアミド・1 酢酸塩 (化合物 25)

化合物 25-a を用いて製造例 23-b、c と同様の操作を行い白色無定形粉末の表記化合物 (通算収率 53%) を得た。

Rf 値; 0.15 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 5 : 2 : 1)、0.47 (n-BuOH : AcOH : 水 = 4 : 1 : 1)、FABMS ( $\text{M}^+ + 1$ ) : 373。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm ; 0.8-0.9 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.0-1.2 (4H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CO-CH-CH}_3$ )、1.3-1.9 (6H、■、 $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2 + (\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-NH}$ )、1.94 (3H、s、 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ )、2.2-2.6 (2H、■、 $\text{CH-CO} \times 2$ )、2.73 (3H、s、 $\text{NH-CH}_3$ )、3.6-3.8 (2H、■、 $\text{CH}_2\text{-NH}$ )、4.26 (1H、■、 $\text{NH-CH-CO}$ )。

【0123】

【製造例 26】

$\text{N}^4$ -[3-グアニジノ-1(S)-メチルカルバモイルプロピル]- $\text{N}^1$ -ヒドロキシ-3(R)-イソブチル-2-(RS)-(3-フェニルプロピル)スクシンアミド・1 酢酸塩 (化合物 26)

a) [4-tert-ブトキシ-2(R)-イソブチル-3(RS)-(3-フェニルプロピル)]コハク酸 N-[3- $\text{N}^1$ ,  $\text{N}^2$ -ジベンジルオキシカルボニルグアニジノ-1(S)-メチルカルバモイル-n-プロピル]アミド (化合物 26-a)

化合物 10 および 化合物 16 を用いて製造例 22-a、b と同様の操作を行い白色固体の表記化合物 (収率 55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.87 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.2-1.9 (18H、■、 $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH} + (\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-Ph} + \text{C}(\text{CH}_3)_3$ )、2.1-2.8 (7H、d + ■、 $\text{J} = 4.8 \text{ Hz}$ 、 $\text{NH-CH}_3 + \text{CH-CO} \times 2 + \text{CH}_2\text{-Ph}$ )、3.6-3.8 (2H、■、 $\text{CH}_2\text{-NH}$ )、4.45 (1H、■、 $+ \text{NH-CH-CO}$ )、5.0-5.3 (4H、■、 $\text{O-CH}_2\text{-Ph} \times 2$ )、7.0 (1H、■、NH)、7.2-7.5 (16H、■、芳香族-H + NH)、8.4 and 8.6 (2H、■、 $\text{NH} \times 2$ )

【0124】

b)  $N^4$ -[3-グアニジノ-1(S)-メチルカルバモイルプロピル]- $N^1$ -ヒドロキシ-3(R)-イソブチル-2-(RS)-(3-フェニルプロピル)スクシンアミド・1酢酸塩(化合物26)

化合物26-aを用いて製造例23-b、cと同様の操作を行い白色固体の表記化合物(通算収率51%)を得た。

融点; 143-149 °C、 $R_f$  値; 0.38 (クロロホルム:メタノール:酢酸=5:2:1)、0.62 (n-BuOH:AcOH:水=4:1:1)、FABMS ( $M^+$ +2): 464。

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm ; 0.87 (6H、■、 $\underline{CH(CH_3)_2}$ )、1.1-1.9 (9H、■、 $\underline{CH_2-CH(CH_3)_2}$  +  $\underline{CH_2-CH_2-NH}$  +  $\underline{(CH_2)_2-CH_2-Ph}$ )、2.2-2.8 (7H、s + ■、 $\underline{NH-CH_3}$  +  $\underline{H-CO \times 2}$  +  $\underline{CH_2-Ph}$ )、3.6-3.8 (2H、■、 $\underline{CH_2-NH}$ )、4.25 (1H、■、+  $\underline{NH-CH-CO}$ )、7.1-7.3 (5H、■、芳香族-H)。

【0125】

【製造例27】

$N^4$ -[3-グアニジノ-1(S)-メチルカルバモイルプロピル]- $N^1$ -ヒドロキシ-3(R), 2(RS)-ジイソブチルスクシンアミド・1酢酸塩(化合物27)

a) [4-tert-ブトキシ-2(R)-イソブチル-3(RS)-イソブチル]コハク酸-N-[3- $N^1,N^2$ -ジベンジルオキシカルボニルグアニジノ-1(S)-メチルカルバモイルプロピル]アミド(化合物27-a)

化合物10および化合物17を用いて製造例22-a、bと同様の操作を行い白色固体の表記化合物(収率22%)を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.8-0.9 (12H、■、 $\underline{CH(CH_3)_2 \times 2}$ )、1.1-1.3 (2H、■、 $\underline{CH(CH_3)_2 \times 2}$ )、1.4-1.9 (15H、s + ■、 $\underline{CH_2-CH(CH_3)_2 \times 2}$  +  $\underline{CH_2-CH_2-NH}$  +  $\underline{C(CH_3)_3}$ )、2.4-2.6 (2H、■、 $\underline{CH-CO \times 2}$ )、2.71 (3H、d、 $J = 4.8$  Hz、 $\underline{NH-CH_3}$ )、3.6-3.8 (2H、■、 $\underline{CH_2-NH}$ )、4.40 (1H、■、 $\underline{NH-CH-CO}$ )、5.0-5.3 (4H、■、 $\underline{O-CH_2-Ph \times 2}$ )、7.1 (1H、■、NH)、7.2-7.5 (11H、■、芳香族-H + NH)、8.4 and 8.6 (2H、■、NH  $\times 2$ )。

【0126】

b)  $N^4$ -[3- グアニジノ-1(S)-メチルカルバモイルプロピル]- $N^1$ - ヒドロキシ-3(R),2(RS)-ジイソブチルスクシンアミド・1 酢酸塩 (化合物 27)

化合物27-aを用いて製造例23-b、c と同様の操作を行い白色固体の表記化合物 (通算収率18%) を得た。

融点; 165-167 °C、Rf 値; 0.27 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 5 : 2 : 1)、0.66 (n-BuOH: AcOH: 水 = 4 : 1 : 1)、FABMS ( $M^+ + 1$ ): 401。

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm ; 0.6-0.75 and 0.8-0.9 (13H、■、 $\underline{CH(CH_3)_2} \times 2 + \underline{CH(CH_3)_2}$ )、1.06 (1H、■、 $\underline{CH(CH_3)_2}$ )、1.3-1.9 (6H、■、 $\underline{CH_2-CH(CH_3)_2} \times 2 + \underline{CH_2-CH_2-NH}$ )、1.95 (3H、s、 $\underline{CH_3CO_2H}$ )、2.4-2.6 (2H、■、 $\underline{CH-CO} \times 2$ )、2.73 (3H、s、 $\underline{NH-CH_3}$ )、3.6-3.8 (2H、■、 $\underline{CH_2-NH}$ )、4.25 (1H、■、 $\underline{NH-CH-CO}$ )。

【0127】

【製造例 28】

$N^4$ -[3-グアニジノ-1(S)-メチルカルバモイルプロピル]- $N^1$ - ヒドロキシ-3(R)-イソブチル-2(R or S)- メチルスクシンアミド・1 酢酸塩 (化合物 28)

a) [4-tert- ブトキシ-2(R)-イソブチル-3(R or S)- メチル] コハク酸  $N$ -[3- $N^1,N^2$ -ジベンジルオキシカルボニルグアニジノ-1(S)-メチルカルバモイルプロピル] アミド (化合物 28-a)

化合物10および化合物18を用いて製造例22-a、b と同様の操作を行い白色固体の表記化合物 (収率25%) を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.7-1.0 (6H、■、 $\underline{CH(CH_3)_2}$ )、1.0-1.2 (4H、■、 $\underline{CH(CH_3)_2} + \underline{CO-CH-CH_3}$ )、1.3-2.1 (13H、s + ■、 $\underline{CH_2-CH(CH_3)_2} + \underline{CH_2-CH_2-NH} + \underline{C(CH_3)_3}$ )、2.1-2.8 (5H、d + ■、 $J = 4.8$  Hz、 $\underline{CH-CO} \times 2 + \underline{NH-CH_3}$ )、3.2 and 3.6 (1H each、■、 $\underline{CH_2-NH}$ )、4.45 (1H、■、 $\underline{NH-CH-CO}$ )、5.0-5.3 (4H、■、 $\underline{O-CH_2-Ph} \times 2$ )、7.1 (1H、■、NH)、7.2-7.5 (11H、■、芳香族-H + NH)、8.4 and 8.6 (2H、■、NH  $\times 2$ )。

【0128】

b)  $N^4$ -[3- グアニジノ-1(S)-メチルカルバモイルプロピル]- $N^1$ - ヒドロキシ-3(R)-イソブチル-2(R or S)- メチルスクシンアミド・1 酢酸塩 (化合物 28)

化合物28-aを用いて製造例23-b、cと同様の操作を行い白色固体の表記化合物(通算収率65%)を得た。

融点; 135-139 °C、Rf 値; 0.15 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=5 : 2 : 1)、0.49 (n-BuOH: AcOH: 水=4 : 1 : 1)、FABMS ( $M^+ + 1$ ) : 359。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm ; 0.8-0.9 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.0-1.2 (4H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CO-CH-CH}_3$ )、1.3-1.9 (4H、■、 $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$ )、1.95 (3H、s、 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ )、2.2-2.6 (2H、■、 $\text{CH-CO} \times 2$ )、2.72 (3H、s、 $\text{NH-CH}_3$ )、3.6-3.8 (2H、■、 $\text{CH}_2\text{-NH}$ )、4.27 (1H、■、 $\text{NH-CH-CO}$ )。

【0129】

【製造例29】

$\text{N}^a$  - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-L-オルニチン N-メチルアミド・1酢酸塩(化合物29)

a)  $\text{N}^a$  - [4-tert-ブトキシ-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]- $\text{N}^d$ -ベンジルオキシカルボニル-L-オルニチン N-メチルアミド(化合物29-a)

化合物7および化合物18を用いて製造例22-a、bと同様の操作を行い無色油状の表記化合物(収率72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.8-1.0 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.0-1.3 (4H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CO-CH-CH}_3$ )、1.3-1.9 (15H、s + ■、 $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2 + (\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-NH} + \text{C}(\text{CH}_3)_3$ )、2.5-2.7 (2H、■、 $\text{CH-CO} \times 2$ )、2.72 (3H、d、 $J = 4.8 \text{ Hz}$ 、 $\text{NH-CH}_3$ )、3.2-3.4 (2H、■、 $\text{CH}_2\text{-NH}$ )、4.30 (1H、■、 $\text{NH-CH-CO}$ )、5.09 (2H、s、 $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$ )、6.4-6.7 (1H、■、NH)、7.0-7.2 (2H、■、 $\text{NH} \times 2$ )、7.2-7.5 (5H、■、芳香族-H)。

【0130】

b)  $\text{N}^a$  - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-L-オルニチン N-メチルアミド・1酢酸塩(化合物29)

化合物29-aを用いて製造例23-b、cと同様の操作を行い白色無定形粉末の表記化合物(通算収率28%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm ; 0.8-0.9 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.0-1.2 (4H、■、

$\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CO}-\text{CH}-\text{CH}_3$  )、1.3-1.7 (6H、■、 $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + (\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ )、1.88 (3H、s、 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ )、2.4-2.7 (5H、■、 $\text{CH}-\text{CO} \times 2 + \text{NH}-\text{CH}_3$ )、2.85 (2H、■、 $\text{CH}_2-\text{NH}$ )、4.27 (1H、■、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$ )。

【0131】

【製造例30】

$\text{N}^a$ -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]- $\text{N}^e$ -アセトイミドイル-L-リジン N-メチルアミド・1酢酸塩 (化合物30)

a)  $\text{N}^a$ -[4-tert-ブトキシ-2(R)-イソブチル-3(RS)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]- $\text{N}^e$ -2-クロロベンジルオキシカルボニル-L-リジン N-メチルアミド (化合物30-a)

化合物13および化合物16を用いて製造例22-a、bと同様の操作を行い無色油状の表記化合物(収率83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.8-0.9 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.08 (1H、■、 $\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ )、1.2-1.9 (21H、s + ■、 $(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2-\text{NH} + (\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{Ph} + \text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、2.4-2.6 (4H、■、 $\text{CH}-\text{CO} \times 2 + \text{CH}_2-\text{Ph}$ )、2.77 (3H、■、 $\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ )、3.18 (2H、■、 $\text{CH}_2-\text{NH}$ )、4.32 (1H、■、 $+\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$ )、4.91 (1H、■、NH)、5.22 (2H、■、 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$ )、6.28 and 6.4 (2H、■、 $\text{NH} \times 2$ )、7.1-7.4 (9H、■、芳香族-H)。

【0132】

b)  $\text{N}^4$ -ベンジルオキシ- $\text{N}^4$ -ベンジルオキシカルボニル- $\text{N}^1$ -[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1(S)-メチルカルバモイルペンチル]-2(R)-イソブチル-3(RS)-(3-フェニルプロピル)スクシンアミド (化合物30-b)

化合物1および化合物19を用いて製造例22-aと同様の操作を行い白色固体の表記化合物(収率52%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.7-1.0 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.0-1.2 (1H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.2-1.9 (12H、■、 $\text{CH}-(\text{CH}_2)_3 + (\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{Ph} + \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、2.4-2.6 (3H、■、 $\text{CH}-\text{CO} + \text{CH}_2-\text{Ph}$ )、2.73 (3H、d、 $J = 4.8 \text{ Hz}$ 、 $\text{NH}-\text{CH}_3$ )、3.1-3.3 (2H、■、 $\text{CH}_2-\text{NH}$ )、3.90 (1H、■、 $\text{CH}-\text{CO}$ )、4.08 (1H、■、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$ )

)、4.80 (2H、■、 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ )、5.09 and 5.26 (4H、s x 2、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$  x 2、6.5 (1H、■、NH)、7.0-7.2 (2H、■、NH x 2)、7.0-7.4 (20H、■、芳香族-H)。

【0133】

c)  $\text{N}^a$ -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-リジン N-メチルアミド (化合物30-c)

化合物30-aを用いて製造例23-b、cと同様の操作(但し接触水素添加にはMeOHを使用した)を行い白色固体の表記化合物(通算収率70%)を得た。

融点; 181-182 °C、Rf 値; 0.46 (クロロホルム:メタノール:酢酸=5:2:1)、0.56 (n-BuOH:AcOH:水=4:1:1)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm ; 0.7-1.0 (7H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.1-1.7 (12H、■、 $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + (\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2-\text{NH}_2 + (\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{Ph}$ )、2.3-2.7 (■、 $\text{NH}-\text{CH}_3 + \text{H}-\text{CO} \times 2 + \text{CH}_2-\text{Ph} + \text{CH}_2-\text{NH}_2$ )、4.18 (1H、■、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$ )、7.1-7.3 (5H、■、芳香族-H)。

また、化合物30-bを用いて製造例23-cと同様の操作(但し接触水素添加にはMeOHを使用した)を行い、同様に表記化合物(収率82%)を得た。

【0134】

d)  $\text{N}^a$ -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]- $\text{N}^e$ -アセトイミドイル-L-リジン N-メチルアミド・1酢酸塩 (化合物30)

化合物30-c (3.78 g、8.42 mmol) をDMF (100 ml) に溶解し0 °Cに冷却後、TEA (2.41 ml、17.3 mmol) およびエチルアセトイミデート 塩酸塩 (1.13 g、8.84 mmol) を添加し0 °Cで30分、室温で1時間攪拌した。DMFを減圧留去し得られた残渣を逆相カラムクロマトグラム(富士シリシア化学 Chromatorex ODS-1020T ; 200 g、4%から20%メタノール / 0.1%酢酸水溶液で溶出)を用いて精製後、凍結乾燥することにより、白色固体の表記化合物 (2.50 g、54%)を得た。

融点; 119-124 °C、Rf 値; 0.29 (クロロホルム:メタノール:酢酸=5:2:1)、0.60 (n-BuOH:AcOH:水=4:1:1)、FABMS ( $\text{M}^++2$ ) : 492。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm ; 0.8-0.9 (6H, ■,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.0-1.1 (1H, ■,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.2-1.9 (12H, ■,  $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_2\text{-NH} + (\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-Ph} + \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.92 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ )、2.19 (3H, s,  $\text{C-CH}_3$ )、2.5-2.6 (4H, ■,  $\text{CH-C} \times 2 + \text{CH}_2\text{-Ph}$ )、2.72 (3H, s,  $\text{NH-CH}_3$ )、3.20 (2H, ■,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ )、4.27 (1H, ■,  $\text{NH-CH-CO}$ )、7.1-7.3 (5H, ■, 芳香族-H)。

【0135】

【製造例31】

$\text{N}^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-メチルサクシニル]-4'-[テトラメチルビス(ホスホノ)メチレンイミノ]-L-フェニルアラニン N-メチルアミド (化合物31)

a)  $\text{N}^a$  -[4-tert-ブトキシ-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-4'-[テトラメチルビス(ホスホノ)メチレンイミノ]-L-フェニルアラニン N-メチルアミド (化合物31-a)

化合物12 (3.10 g, 5.56 mmol) を MeOH (100 ml) に溶解し 10% パラジウム炭素 (50% 湿体, 3.1 g) を添加後、水素を流しながら室温で 1.5 時間激しく攪拌した。触媒を濾別後、溶媒を減圧留去した。得られた油状物質を DMF (60 ml) に溶解し -15 °C で攪拌下、化合物18 (1.36 g, 5.56 mmol)、HOBT (900 mg, 6.67 mmol)、EDC (1.28 g, 6.67 mmol) および TEA (775  $\mu$ l, 5.58 mmol) を順に添加した。-15 °C で 1 時間、さらに室温で 15 時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。AcOEt (200 ml) を加え、飽和食塩水、1N塩酸、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液、飽和食塩水の順でそれぞれ 2 回ずつ分液洗浄した。有機層を無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥後、溶媒を減圧留去し残渣をカラムクロマトグラム (シリカゲル; 130 g、クロロホルム: メタノール = 20:1 の混合溶媒で溶出) で精製することにより、淡黄色油状の表記化合物 (1.49 g, 41%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.7-1.2 (9H, ■,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CO-CH-CH}_3$ )、1.3 (1H, ■,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.4-1.8 (11H, ■,  $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{C}(\text{CH}_3)_3$ )、2.3-2.5 (2H, ■,  $\text{CH-CO} \times 2$ )、2.72 (3H, ■,  $\text{NH-CH}_3$ )、2.95 (2H, ■,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2$ )、3.80 (12H, ■,  $\text{O-CH}_3 \times 4$ )、4.12 (1H, ■,  $\text{NH-CH-CO}$ )、4.58 (1H, ■,  $\text{P-CH-P}$ )、5.90, 6.17 and 6.36 (3H, ■,  $\text{NH} \times 3$ )、6.61-7.07 (4H, ■, 芳香族

-H)。

【0136】

b)  $N^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-メチルサクシニル]-4'-[テトラメチルビス(ホスホノ)メチレンイミノ]-L-フェニルアラニン N-メチルアミド (化合物31)

化合物31-aを用いて製造例23-b、cと同様の操作を行い白色固体の表記化合物(通算収率42%)を得た。

融点; 204-208 °C、Rf 値; 0.52 (クロロホルム:メタノール:酢酸=5:2:1)、0.63 (n-BuOH:AcOH:水=4:1:1)、FABMS ( $M^+ + 2$ ): 610。

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm; 0.6 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $CO-CH-CH_3$ ), 0.72 and 0.79 (6H, d each,  $J = 6.6$  and  $6.3$  Hz,  $CH(CH_3)_2$ ), 0.9 and 1.1-1.5 (3H, m,  $CH_2-CH(CH_3)_2$ ), 1.98 and 2.38 (1H each, m,  $CH-CO \times 2$ ), 2.57 (3H, s,  $NH-CH_3$ ), 2.6-2.9 (2H, m,  $C_6H_4-CH_2$ ), 3.67 (12H, m,  $O-CH_3 \times 4$ ), 4.46 (2H, m,  $NH-CH-CO + P-CH-P$ ), 6.6-7.0 (4H, m, 芳香族-H)。

【0137】

【製造例32】

$N^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-メチルサクシニル]-4'-[トリメチルビス(ホスホノ)メチレンイミノ]-L-フェニルアラニン N-メチルアミド 1 ナトリウム塩 (化合物32)

化合物31-b (1.18 g, 1.94 mmol) を MeOH (15 ml) に溶解し 0 °C に冷却した。2N 水酸化ナトリウム水溶液 (9.7 ml) を滴下し室温で15時間攪拌した。反応溶液を再度 0 °C に冷却後、6N 塩酸で pH を 7 に調整後溶媒を留去した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラム (富士シリシア化学 Chromatorex ODS DM-1020 T; 50 g, 1-10% MeOH 水溶液で溶出) を用いて精製し、凍結乾燥することにより白色固体の表記化合物 (263 mg, 22%) を得た。

融点; 235-240 °C、Rf 値; 0.14 (クロロホルム:メタノール:酢酸=5:2:1)、0.46 (n-BuOH:AcOH:水=4:1:1)。

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm; 0.71 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz,  $CO-CH-CH_3$ ), 0.81 and 0.88 (6H, d each,  $J = 6.6$  and  $6.3$  Hz,  $CH(CH_3)_2$ ), 1.02 and 1.2-1.6 (3H,

-H)。

【0136】

b)  $N^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-メチルサクシニル]-4'-[テトラメチルビス(ホスホノ)メチレンイミノ]-L-フェニルアラニン N-メチルアミド (化合物31)

化合物31-aを用いて製造例23-b、cと同様の操作を行い白色固体の表記化合物(通算収率42%)を得た。

融点; 204-208 °C、Rf 値; 0.52 (クロロホルム:メタノール:酢酸=5:2:1)、0.63 (n-BuOH:AcOH:水=4:1:1)、FABMS ( $M^+ + 2$ ): 610。

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm; 0.6 (3H、d、 $J = 6.9$  Hz、 $CO-CH-CH_3$ )、0.72 and 0.79 (6H、d each、 $J = 6.6$  and  $6.3$  Hz、 $CH(CH_3)_2$ )、0.9 and 1.1-1.5 (3H、m、 $CH_2-CH(CH_3)_2$ )、1.98 and 2.38 (1H each、m、 $CH-CO \times 2$ )、2.57 (3H、s、 $NH-CH_3$ )、2.6-2.9 (2H、m、 $C_6H_4-CH_2$ )、3.67 (12H、m、 $O-CH_3 \times 4$ )、4.46 (2H、m、 $NH-CH-CO + P-CH-P$ )、6.6-7.0 (4H、m、芳香族-H)。

【0137】

【製造例32】

$N^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-メチルサクシニル]-4'-[トリメチルビス(ホスホノ)メチレンイミノ]-L-フェニルアラニン N-メチルアミド 1 ナトリウム塩 (化合物32)

化合物31-b (1.18 g、1.94 mmol) を MeOH (15 ml) に溶解し 0 °C に冷却した。2N 水酸化ナトリウム水溶液 (9.7 ml) を滴下し室温で15時間攪拌した。反応溶液を再度 0 °C に冷却後、6N 塩酸で pH を 7 に調整後溶媒を留去した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラム (富士シリシア化学 Chromatorex ODS DM-1020 T; 50 g、1-10% MeOH 水溶液で溶出) を用いて精製し、凍結乾燥することにより白色固体の表記化合物 (263 mg、22%) を得た。

融点; 235-240 °C、Rf 値; 0.14 (クロロホルム:メタノール:酢酸=5:2:1)、0.46 (n-BuOH:AcOH:水=4:1:1)。

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm; 0.71 (3H、d、 $J = 6.6$  Hz、 $CO-CH-CH_3$ )、0.81 and 0.88 (6H、d each、 $J = 6.6$  and  $6.3$  Hz、 $CH(CH_3)_2$ )、1.02 and 1.2-1.6 (3H、

■、 $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、2.08 and 2.48 (1H each、■、 $\text{CH-CO} \times 2$ )、2.66 (3H、s、 $\text{NH-CH}_3$ )、2.7-3.0 (2H、■、 $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2$ )、3.48 (3H、■、 $\text{O-CH}_3 \times 4$ )、3.70 and 3.75 (6H、■、 $\text{O-CH}_3 \times 2$ )、4.07 (1H、■、 $\text{NH-CH-CO}$ )、4.54 (1H、■、 $\text{P-CH-P}$ )、6.6-7.1 (4H、■、芳香族-H)。

【0138】

【製造例33】

$\text{N}^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-4'-[テトラエチルビス(ホスホノ)メチレンイミノ]-L-フェニルアラニン N-メチルアミド (化合物33)

a)  $\text{N}^a$  -[4-tert-ブトキシ-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-4'-[テトラメチルビス(ホスホノ)メチレンイミノ]-L-フェニルアラニン N-メチルアミド (化合物33-a)

化合物11および化合物18を用いて製造例31-aと同様の操作を行い黄色油状の表記化合物(収率89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.7-0.9 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、0.9-1.1 (4H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CO-CH-CH}_3$ )、1.2-1.35 (12H、■、 $\text{CH}_2\text{-CH}_3 \times 4$ )、1.43 (9H、s、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )、1.6-1.9 (2H、■、 $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ )、2.3-2.5 (2H、■、 $\text{CH-CO} \times 2$ )、2.69 (3H、■、 $\text{NH-CH}_3$ )、2.95-3.1 (2H、■、 $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2$ )、4.0-4.3 (9H、■、 $\text{CH}_2\text{-CH}_3 \times 4 + \text{NH-CH-CO}$ )、4.55 (1H、■、 $\text{P-CH-P}$ )、5.77、6.19 and 6.41 (1H each、■、 $\text{NH} \times 3$ )、6.6-7.1 (4H、■、芳香族-H)。

【0139】

b)  $\text{N}^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-4'-[テトラエチルビス(ホスホノ)メチレンイミノ]-L-フェニルアラニン N-メチルアミド

化合物33-aを用いて製造例23-b、cと同様の操作を行い白色固体の表記化合物(通算収率16%)を得た。

融点; 185-189 °C、 $R_f$  値; 0.68 (クロロホルム:メタノール:酢酸=5:2:1)、0.83 (n-BuOH:AcOH:水=4:1:1)、FABMS ( $\text{M}^+ + 2$ ): 666。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm ; 0.62 (3H、d、 $J = 6.9 \text{ Hz}$ 、 $\text{CO-CH-CH}_3$ )、0.72 and 0

.79 (6H、d each、 $J = 6.6$  and  $6.3$  Hz、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、0.9 (1H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.0-1.2 (12H、■、 $\text{CH}_2\text{-CH}_3 \times 4$ )、1.2-1.5 (2H、■、 $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ )、2.0 (1H、■、 $\text{CH-CO}$ )、2.38 (1H、■、 $\text{CH-CO}$ )、2.59 (3H、■、 $\text{NH-CH}_3$ )、2.6-2.9 (2H、■、 $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2$ )、3.9-4.1 (8H、■、 $\text{CH}_2\text{-CH}_3 \times 4$ )、4.45 (2H、■、 $\text{NH-CH-CO} + \text{P-CH-P}$ )、6.6-7.0 (4H、■、芳香族-H)。

【0140】

【製造例34】

$\text{N}^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-4'-[トリエチルビス(ホスホノ)メチレンイミノ]-L-フェニルアラニン N-メチルアミド 1 ナトリウム塩 (化合物34)

化合物33-b (1.18 g、1.94 mmol) を用いて製造例32と同様の操作を行い白色固体の表記化合物 (通算収率32%) を得た。

融点; 215-220 °C、 $R_f$  値; 0.31 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=5:2:1)、0.60 (n-BuOH: AcOH: 水=4:1:1)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm ; 0.75 (3H、d、 $J = 6.6$  Hz、 $\text{CO-CH-CH}_3$ )、0.82 and 0.88 (6H、d  $\times 2$ 、 $J = 6.6$  and  $6.3$  Hz、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、0.9-1.6 (12H、■、 $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}_2\text{-CH}_3 \times 3$ )、2.11 and 2.49 (1H、■、 $\text{CH-CO} \times 2$ )、2.65 (3H、s、 $\text{NH-CH}_3$ )、2.7-3.0 (2H、■、 $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2$ )、3.84 and 4.0-4.2 (6H、■、 $\text{CH}_2\text{-CH}_3 \times 3$ )、4.53 (2H、■、 $\text{NH-CH-CO} + \text{P-CH-P}$ )、6.6-7.1 (4H、■、芳香族-H)。

【0141】

【製造例35】

$\text{N}^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R),3(RS)-ジイソブチルサクシニル]-4'-アミノメチレン-L-フェニルアラニン N-(2-ヒドロキシエチル)アミド・1酢酸塩 (化合物35)

a)  $\text{N}^a$  -[4-tert-ブトキシ-2(R),3(RS)-ジイソブチルサクシニル]-L-4'-シアノフェニルアラニン N-(2-ベンジルオキシエチル)アミド (化合物35-a)

化合物14および化合物17を用いて製造例22-aと同様の操作を行い無色ガラス状の表記化合物 (収率58%) を得た。

融点; 64-67 °C、Rf 値; 0.38 (クロロホルム: メタノール=20:1)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.7-0.9 (12H, ■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \times 2$ )、0.9-1.1 (2H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \times 2$ )、1.2-1.6 (13H、■、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \times 2$ )、2.32 and 2.48 (1H each, ■、 $\text{CH}-\text{CO} \times 2$ )、3.10 (2H, d、J = 7.2 Hz、 $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$ )、3.3-3.6 (4H、■、 $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ )、4.45 (2H, s、 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ )、4.66 (1H、■、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$ )、6.12 and 6.33 (1H each, ■、NH  $\times 2$ )、7.2-7.6 (9H、■、芳香族-H)。

【0142】

b)  $\text{N}^a$  - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-イソブチルサクシニル]-4'-アミノメチレン-L-フェニルアラニン N-(2-ヒドロキシエチル) アミド・1 酢酸塩 (化合物 35)

化合物35-aを用いて製造例23-b、cと同様の操作を行い白色固体の表記化合物 (通算収率46%) を得た。

融点; 196-198 °C、Rf 値; 0.45 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=5:2:1)、0.49 (n-BuOH: AcOH: 水=4:1:1)、FABMS ( $\text{M}^+ + 1$ ): 465。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm ; 0.6-0.8 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、0.8-0.9 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、0.9-1.1 (2H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \times 2$ )、1.3-1.7 (4H、■、 $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \times 2$ )、1.93 (3H, s、 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ )、2.16 and 2.47 (1H each, ■、 $\text{CH}-\text{CO} \times 2$ )、2.98 and 3.10 (1H each, ■、 $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$ )、3.23 and 3.50 (■、 $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ )、4.03 (2H, s、 $\text{CH}_2-\text{NH}_2$ )、4.67 (1H、■、 $\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$ )、7.38 (4H、■、芳香族-H)。

【0143】

【製造例 36】

$\text{N}^a$  - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-(3-フェニルプロピル) サクシニル] -  $\text{N}^e$  - アセトイミドイル-L-リジン N-(2-ヒドロキシエチル) アミド・1 酢酸塩 (化合物 36)

a)  $\text{N}^a$  - [4-tert-ブトキシ-2(R)-イソブチル-3(RS)-(3-フェニルプロピル) サクシニル] -  $\text{N}^e$  - 2-クロロベンジルオキシカルボニル-L-リジン N-(2-ベンジルオキシエチル) アミド (化合物 36-a)

化合物15および化合物16を用いて製造例22-aと同様の操作を行い無色ろう状の表記化合物（収率88%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.84 (6H, ■,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.2-1.9 (22H, ■,  $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_2\text{-NH} + (\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-Ph} + \text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、2.3-2.7 (4H, ■,  $\text{CH-CO} \times 2 + \text{CH}_2\text{-Ph}$ )、3.15 (2H, ■,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ )、3.4-3.6 (4H, ■,  $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ )、4.36 (1H, ■,  $\text{NH-CH-CO}$ )、4.51 (2H, ■,  $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$ )、4.91 (1H, ■, NH)、5.21 (3H, s + ■,  $\text{-C(=O)O-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$ )、6.44 (1H, ■, NH)、7.0-7.5 (14H, ■, 芳香族-H)。

【0144】

b)  $\text{N}^a$  -[4-(ベンジロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]- $\text{N}^e$  -2-クロロベンジルオキシカルボニル-L-リジン N-(2-ベンジルオキシエチル)アミド（化合物36-b）

化合物36-aの化合物（3.83 g、4.92 mmol）を用いて製造例23-bと同様の操作を行い白色固体の表記化合物（収率69%）を得た。

融点；158-165 °C、Rf 値；0.67（クロロホルム：メタノール=10：1）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.7-0.9 (6H, ■,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.09 (1H, ■,  $\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ )、1.2-1.9 (12H, ■,  $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_2\text{-NH} + (\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-Ph} + \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、2.22 (1H, ■,  $\text{CH-CO}$ )、2.4-2.7 (3H, ■,  $\text{CH-CO} + \text{CH}_2\text{-Ph}$ )、3.12 (2H, ■,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ )、3.2-3.6 (4H, ■,  $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ )、4.4-4.5 (3H, ■,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ph} + \text{NH-CH-CO}$ )、4.8-4.9 (2H, ■,  $\text{NH-O-CH}_2\text{-Ph}$ )、5.1-5.2 (3H, ■,  $\text{NH} + \text{-C(=O)O-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$ )、6.9-7.3 (22H, ■, 芳香族-H + NH  $\times$  3)。

【0145】

c)  $\text{N}^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-リジン N-2-ベンジルオキシエチルアミド・1 酢酸塩（化合物36-c）

化合物36-b（2.60 g、3.10 mmol）を酢酸（30 ml）に溶解し、5% パラジウム炭素（50%湿体、1.5 g）を添加後、水素を流しながら室温で2.5時間激しく攪拌した。触媒を濾別後、酢酸を減圧留去し得られた残渣に $\text{Et}_2\text{O}$ （50 ml）を加え析出した結晶を濾取し白色結晶の表記化合物（1.44 g、86%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm ; 0.8-1.0 (6H, ■,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.0-1.2 (1H, ■,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.2-1.95 (12H, ■,  $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_2\text{-NH} + (\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-Ph} + \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.98 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ )、2.18 (1H, ■,  $\text{CH-CO}$ )、2.57 (3H, ■,  $\text{CH-CO} + \text{CH}_2\text{-Ph}$ )、2.90 (2H, ■,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ )、3.2-3.4 and 3.63 (4H, ■,  $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ )、4.32 (1H, ■,  $\text{NH-CH-CO}$ )、7.0-7.3 (5H, ■, 芳香族-H)。

【0146】

d)  $\text{N}^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]- $\text{N}^e$  アセトイミドイル-L-リジン N-2-ヒドロキシエチルアミド・1 酢酸塩 (化合物36)

化合物36-c (1.31 g, 2.43 mmol) をDMF (50 ml) に溶解し0℃に冷却後、TEA (1.10 ml, 7.86 mmol) およびエチルアセトイミデート塩酸塩 (360 mg, 2.92 mmol) を添加した。反応溶液を0℃で30分攪拌後、溶媒を留去した。この反応混合物を逆相カラムクロマトグラム (富士シリシア化学 Chromatorex ODS-1 012T; 50 g, 0.1 から7%メタノール / 0.1% 酢酸水溶液で溶出) を用いて精製後、凍結乾燥することにより、白色固体の表記化合物 (881 mg, 63%) を得た。

融点; 118-121℃、Rf 値; 0.22 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=5:2:1)、0.48 (n-BuOH: AcOH: 水=4:1:1)、FABMS ( $\text{M}^++1$ ): 520。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm ; 0.8-0.9 (6H, ■,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.05 (1H, ■,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.2-1.8 (12H, ■,  $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2 + (\text{CH}_2)_3\text{-CH}_2\text{-NH} + \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ph}$ )、1.89 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ )、2.23 (3H, s,  $\text{C-CH}_3$ )、2.4-2.6 (4H, ■,  $\text{CH}_2\text{-Ph} + \text{CH-CO} \times 2$ )、3.1-3.3 (■,  $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH} + \text{CH}_2\text{-NH}$ )、3.58 (2H, ■,  $\text{CH}_2\text{-OH}$ )、4.30 (1H, ■,  $\text{NH-CH-CO}$ )、7.1-7.3 (5H, ■, 芳香族-H)。

【0147】

【製造例37】

$\text{N}^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-メチルサクシニル]-L-オルニチン-N-シクロプロピルアミド・1 酢酸塩 (化合物37)

a)  $\text{N}^a$  -[4-tert-ブトキシ-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]- $\text{N}^d$  -ベンジルオキシカルボニル-L-オルニチン-N-メチルアミド (化合物37-a)



化合物 8 および化合物 18 を用いて製造例 22-a、b と同様の操作を行い無色油状の表記化合物（収率 54%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.48 (2H, ■,  $\text{CH}_2$  of cyclopropyl), 0.7-0.9 (8H, ■,  $\text{CH}_2$  of cyclopropyl +  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.0-1.2 (4H, ■,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  +  $\text{CO-CH-CH}_3$ ), 1.3-1.9 (15H, ■,  $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$  +  $(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-NH}$  +  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.4-2.7 (3H, ■,  $\text{CH}$  of cyclopropyl +  $\text{CH-CO} \times 2$ ), 3.2-3.4 (2H, ■,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 4.31 (1H, ■,  $\text{NH-CH-CO}$ ), 5.07 (2H, s,  $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$ ), 6.4-6.7 (1H, ■, NH), 7.0-7.2 (2H, ■,  $\text{NH} \times 2$ ), 7.2-7.5 (5H, ■, 芳香族-H)。

【0148】

b)  $\text{N}^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-メチルサクシニル]-L-オルニチン-N-シクロプロピルアミド・1酢酸塩

化合物 37-a を用いて製造例 23-b、c と同様の操作を行い白色固体の表記化合物（通算収率 35%）を得た。

融点 ; 185-192 °C、Rf 値 ; 0.16 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 5 : 2 : 1)、0.46 (n-BuOH : AcOH : 水 = 4 : 1 : 1)、FABMS ( $\text{M}^+ + 1$ ) : 357。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm ; 0.45 (2H, ■,  $\text{CH}_2$  of cyclopropyl), 0.7-0.9 (8H, ■,  $\text{CH}_2$  of cyclopropyl +  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.0-1.2 (4H, ■,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  +  $\text{CO-CH-CH}_3$ ), 1.3-1.7 (6H, ■,  $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$  +  $(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-NH}$ ), 1.89 (3H, ■,  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ ), 2.4-2.7 (3H, ■,  $\text{CH}$  of cyclopropyl +  $\text{CH-CO} \times 2$ ), 2.86 (2H, ■,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 4.26 (1H, ■,  $\text{NH-CH-CO}$ )。

【0149】

【製造例 38】

$\text{N}^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-L-リジン N-メチルアミド・1酢酸塩（化合物 38）

化合物 22-b を用いて製造例 36-b、c と同様の操作を行い白色固体の表記化合物（通算収率 48%）を得た。

融点 ; 173-177 °C、Rf 値 ; 0.14 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 5 : 2 : 1)、0.42 (n-BuOH : AcOH : 水 = 4 : 1 : 1)、FABMS ( $\text{M}^+ + 1$ ) : 345。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm ; 0.7-0.9 (6H, ■,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.02 (4H, ■,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  +  $\text{CO-CH-CH}_3$ ), 1.3-1.7 (6H, ■,  $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$  +  $(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-NH}$ ), 1.89 (3H, ■,  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ ), 2.4-2.7 (3H, ■,  $\text{CH}$  of cyclopropyl +  $\text{CH-CO} \times 2$ ), 2.86 (2H, ■,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 4.26 (1H, ■,  $\text{NH-CH-CO}$ )。

$\text{)}_2 + \text{CO-CH-CH}_3$  )、1.3-1.7 (8H、■、 $\text{CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)}_2 + (\text{CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ )、1.87 (3H、■、 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ )、2.21 and 2.54 (1H each、■、 $\text{CH-CO} \times 2$ )、2.68 (3H、s、 $\text{NH-CH}_3$ )、2.85 (2H、■、 $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ )、4.25 (1H、■、 $\text{NH-CH-CO}$ )。

【0150】

【製造例39】

$\text{N}^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]- $\text{N}^e$  -アセトイミドイル-L-リジン N-[2-ヒドロキシ-1(RS)-メチルエチル] アミド・1 酢酸塩 (化合物39)

a)  $\text{N}^a$  -[4-tert-ブトキシ-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]- $\text{N}^e$  -tert-ブチルオキシカルボニル-L-リジン N-[2-ヒドロキシ-1(RS)-メチルエチル] アミド (化合物39-a)

化合物6および化合物18を用いて製造例22-a、bと同様の操作を行い無色油状の表記化合物(収率71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.8-1.0 (6H、■、 $\text{CH(CH}_3\text{)}_2$ )、1.0-1.2 (7H、■、 $\text{CH(CH}_3\text{)}_2 + \text{CH-CH}_3 \times 2$ )、1.3-2.0 (26H、s  $\times 2$  + ■、 $\text{C(CH}_3\text{)}_3 \times 2 + \text{CH}_2\text{-CH(C(CH}_3\text{)}_2 + (\text{CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_2\text{-NH)}$ )、2.4-2.6 (2H、■、 $\text{CH-CO} \times 2$ )、3.08 (2H、■、 $\text{CH}_2\text{-NH}$ )、3.4-3.6 (3H、■、 $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ )、4.04 (1H、■、 $\text{NH-CH-CO}$ )、4.43 (1H、■、OH)、4.85 (1H、■、NH)、6.8-7.1 (2H、■、 $\text{NH} \times 2$ )。

【0151】

b)  $\text{N}^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]- $\text{N}^e$  -アセトイミドイル-L-リジン N-[2-ヒドロキシ-1(RS)-メチルエチル] アミド・1 酢酸塩 (化合物39)

化合物39-a (8.50 g、16.0 mmol)に氷冷した95% トリフロロ酢酸 (水5%含有、70 ml) を加え、5℃で30分、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、 $\text{Et}_2\text{O}$ を加えて室温で1時間攪拌後、析出した固形物を濾取し、乾燥する事により、白色固体のカルボン酸化合物(6.01 g、79%)を得た。

これをDMF (60 ml) に溶解し0℃に冷却後、TEA (6.90 ml、49.7 mmol) およびエチルアセトイミデート 塩酸塩 (2.18 g、17.6 mmol) を添加し室温で30分攪拌した。この反応液を0℃に再冷却後、HOBT (2.38 g、17.6 mmol)、0-

ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (5.38 g、33.7 mmol)、EDC (4.61 g、24.1 mmol) およびTEA (4.70 ml、33.7 mmol) を順に添加した。室温で15時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。この反応混合物をダイヤイオン HP-20 (三菱化学; 500 ml、10-100% メタノール水溶液で溶出) およびカラムクロマトグラム (シリカゲル; 150 g、クロロホルム: メタノール: 酢酸=5 : 2 : 1 およびメタノール: 酢酸=1 : 1 の混合溶媒で溶出) で精製し溶出液を減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸 (100 ml) に溶解し、5% パラジウム炭素 (50%湿体、3.0 g) を添加後、水素を流しながら室温で1.5 時間激しく攪拌した。触媒を濾別後、酢酸を減圧留去し得られた残渣を水に溶解し凍結乾燥することにより、白色固体の表記化合物 (2.55 g、32%) を得た。

融点; 118-127 °C、Rf 値; 0.13 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=5 : 2 : 1)、0.39 (n-BuOH: AcOH: 水=4 : 1 : 1)、FABMS ( $M^+ + 1$ ): 430。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm ; 0.8-1.0 (6H、 $\blacksquare$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.0-1.2 (7H、 $\blacksquare$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH-CH}_3 \times 2$ )、1.2-2.0 (11H、s +  $\blacksquare$ 、 $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2 + (\text{CH}_2)_3\text{-CH}_2\text{-NH} + \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ )、2.20 (3H、s、 $\text{C-CH}_3$ )、2.57 (2H、 $\blacksquare$ 、 $\text{CH-CO} \times 2$ )、3.2-3.5 ( $\blacksquare$ 、 $\text{CH}_2\text{-NH}_2 + \text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ )、3.91 (1H、 $\blacksquare$ 、 $\text{NH-CH-CO}$ )。

【0152】

#### 【製造例40】

$\text{N}^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]- $\text{N}^e$  -アセトイミドイル-L-リジン N-(ピペリジン-1-イル) アミド・1 酢酸塩 (化合物40)

a)  $\text{N}^a$  -[4-tert-ブトキシ-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]- $\text{N}^e$  -tert-ブチルオキシカルボニル-L-リジン N-(ピペリジン-1-イル) アミド (化合物40-a)

化合物4および化合物18を用いて製造例22-a、bと同様の操作を行い淡黄色油状の表記化合物 (収率71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.8-1.0 (6H、 $\blacksquare$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.0-1.2 (4H、 $\blacksquare$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CO-CH-CH}_3$ )、1.3-1.9 (32H、s  $\times 2$  +  $\blacksquare$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3 \times 2 + \text{CH}_2\text{-CH}(\text{C}_3\text{H}_7)_2 + (\text{CH}_2)_3\text{-CH}_2\text{-NH} + \text{-(CH}_2)_3\text{- of piperidine}$ )、2.4-2.6 (2H、 $\blacksquare$ 、 $\text{CH-CO}$ )

x 2)、2.6-3.1 (6H、■、 $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2 + \text{CH}_2\text{-NH}_2$ )、4.28 (1H、■、 $\text{NH-CH-CO}$ )、5.13 (1H、■、NH)、6.41 and 6.57 (2H、■、NH x 2)。

【0153】

b)  $\text{N}^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]- $\text{N}^e$  -アセトイミドイル-L-リジン N-(ピペリジン-1-イル)アミド・1 酢酸塩 (化合物40)

化合物40-a(3.80 g、6.85 mmol)を用いて製造例39-bと同様の操作を行い、白色固体の表記化合物 (通算収率16%) を得た。

融点; 155-162 °C、Rf 値; 0.21 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=5 : 2 : 1)、0.48 (n-BuOH: AcOH: 水=4 : 1 : 1)、FABMS ( $\text{M}^+ + 1$ ) : 455。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm ; 0.8-0.9 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.0-1.1 (4H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CO-CH-CH}_3$ )、1.3-2.0 (17H、s + ■、 $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2 + (\text{CH}_2)_3\text{-CH}_2\text{-NH} + \text{-(CH}_2)_3\text{- of piperidine} + \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ )、2.0-2.3 (5H、■、 $\text{CH-CO} \times 2 + \text{C-CH}_3$ )、2.3-2.7 (4H、■、 $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ )、3.1-3.3 (2H、■、 $\text{CH}_2\text{-NH}$ )、4.21 (1H、■、 $\text{NH-CH-CO}$ )。

【0154】

【製造例41】

$\text{N}^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-メチルサクシニル]-4'-アセトイミドイルイミノメチレン-L-フェニルアラニン N-メチルアミド・1 酢酸塩 (化合物41)

実施例23-aの化合物を用いて製造例22-c、d、eと同様の操作を行い、白色固体の表記化合物 (通算収率10%) を得た。

融点; 144-151 °C、Rf 値; 0.15 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=5 : 2 : 1)、0.46 (n-BuOH: AcOH: 水=4 : 1 : 1)、FABMS ( $\text{M}^+ + 1$ ) : 434。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm ; 0.6-0.9 (9H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CO-CH-CH}_3$ )、1.0-1.1 (1H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.3-1.6 (2H、■、 $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.90 (3H、s、 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ )、2.09 (1H、■、 $\text{CH-CO}$ )、2.25 (3H、s、 $\text{C-CH}_3$ )、2.47 (1H、■、 $\text{CH-CO}$ )、2.70 (3H、■、 $\text{NH-CH}_3$ )、2.92 and 3.07 (2H、■、 $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2$ )、4.41 (2H、s、 $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-NH}$ )、4.64 (1H、■、 $\text{NH-CH-CO}$ )、7.2-7.4 (4H、■、芳香族-H)

)。

【0155】

## 【製造例42】

$N^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-メチルサクシニル]-4'-アセトイミドイルイミノメチレン-L-フェニルアラニン N-(モルホリン-4-イル) アミド・1酢酸塩 (化合物42)

a)  $N^a$  -[4-tert-ブトキシ-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-4'-シアノ-L-フェニルアラニン N-(モルホリン-4-イル) アミド (化合物42-a)

化合物2および化合物18を用いて製造例22-a、bと同様の操作を行い白色固体の表記化合物 (収率64%) を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.7-0.9 (6H, ■,  $CH(CH_3)_2$ ), 0.9-1.2 (3H, ■,  $CO-CH-CH_3$ ), 1.3-1.7 (12H, s + ■,  $C(CH_3)_3$  +  $CH_2-CH(CH_3)_2$ ), 2.3-2.6 (2H, ■,  $CH-CO \times 2$ ), 2.6-2.8 (4H, ■,  $CH_2-N-CH_2$ ), 2.9-3.3 (2H, ■,  $C_6H_4-C$   $H_2$ ), 3.77 (4H, ■,  $CH_2-O-CH_2$ ), 4.62 (1H, ■,  $NH-CH-CO$ ), 6.47 (2H, ■,  $NH \times 2$ ), 7.3-7.6 (4H, ■, 芳香族-H)。

【0156】

b)  $N^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-メチルサクシニル]-4'-アセトイミドイルイミノメチレン-L-フェニルアラニン N-(モルホリン-4-イル) アミド・1酢酸塩 (化合物42)

化合物42-aを用いて製造例22-c、d、eと同様の操作を行い、白色無定形粉末の表記化合物 (通算収率10%) を得た。

FABMS ( $M^+ + 1$ ) : 505

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm ; 0.7-0.9 (6H, ■,  $CH(CH_3)_2$ ), 0.9-1.2 (4H, ■,  $CH(CH_3)_2$  +  $CO-CH-CH_3$ ), 1.3-1.7 (2H, ■,  $CH_2-CH(CH_3)_2$ ), 1.90 (3H, s,  $CH_3CO_2H$ ), 2.25 (3H, s,  $C-CH_3$ ), 2.5-2.8 (6H, ■,  $CH-CO \times 2$  +  $CH_2-N-CH_2$ ), 2.9-3.1 (2H, ■,  $C_6H_4-CH_2$ ), 3.75 (4H, ■,  $CH_2-O-CH_2$ ), 4.02 (2H, ■,  $NH-CH_2$ ), 4.52 (1H, ■,  $NH-CH-CO$ ), 7.1-7.3 (4H, ■, 芳香族-H)。

【0157】

## 【製造例43】

$N^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(S)-ヒドロキシサクシニル]-4'-アセトイミドイルイミノメチレン-L-フェニルアラニン N-メチルアミド・1酢酸塩 (化合物43)

a)  $N^a$  -[3(S)-ヒドロキシ-2(R)-イソブチル-4-メトキシサクシニル]-L-4'-シアノフェニルアラニン N-メチルアミド (化合物43-a)

化合物5および化合物22を用いて製造例22-a、bと同様の操作をしクロロホルム-n-ヘキサンより再固化することにより、白色固体の表記化合物 (1.36 g、50%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.7-1.1 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.0-1.6 (3H、■、 $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ )、2.4-3.5 (6H、d + ■、 $J = 4.8 \text{ Hz}$ 、 $\text{NH-CH}_3 + \text{CH-CO} + \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$ )、3.80 (3H、s、 $\text{OCH}_3$ )、4.24 (1H、■、 $\text{NH-CH-CO}$ )、4.4-4.7 (1H、■、 $\text{HO-CH-CO}$ )、6.35 (1H、■、NH)、6.76 (1H、■、OH)、7.4-7.6 (5H、■、芳香族-H + NH)。

【0158】

b)  $N^a$  -[4,3(S)-ジヒドロキシ-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-4'-シアノフェニルアラニン N-メチルアミド (化合物43-b)

化合物43-a (1.95 g、5.0 mmol) をメタノール (20 ml) に溶解し 0℃で撹拌しながら、2N水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml、20 mmol) を加えた。2時間撹拌後、メタノールを減圧留去し6N塩酸を用いて反応液をpH2に調製した。目的物をAcOEt (10 ml x 2) で抽出し飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水 $\text{MgSO}_4$ で乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をカラムクロマトグラム(シリカゲル; 30 g、クロロホルム:メタノール=5:1から2:1の混合溶媒で溶出)で精製することにより白色固体の表記化合物 (1.61 g、86%) を得た。

融点; 172-173 °C、Rf 値; 0.52 (クロロホルム:メタノール:酢酸=5:2:1)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm ; 0.79 (6H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.0-1.3 (1H、■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.5-1.6 (2H、■、 $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ )、2.6-2.8 (4H、s + ■、 $\text{NH-CH}_3 + \text{CH-CO}$ )、3.01 and 3.33 (■、 $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2$ )、4.14 (1H、d、 $\text{NH-CH-CO}$ )、4.65 (1H、■、 $J = 5.4 \text{ Hz}$ 、 $\text{HO-CH-CO}$ )、7.4-7.6 (4H、■、芳香族-H)。

【0159】

c)  $N^a$  -[4,3(S)-ジヒドロキシ-2(R)-イソブチルサクシニル]-4'-アミノメチレン-L-フェニルアラニン N-メチルアミド・1塩酸塩 (化合物43-c)

化合物43-b (500 mg、1.33 mmol) をDMF (10 ml) - 濃塩酸 (550  $\mu$ l、6.66 mmol) に溶解し、5% パラジウム炭素 (50%湿体、500 mg) を添加後、水素を流しながら室温で15時間激しく攪拌した。触媒を濾別後、DMF を減圧留去した。得られた残渣にAcOEt を加え固化し濾取することにより白色固体の表記化合物 (479 mg、82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm ; 0.64 (6H、 $\blacksquare$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、0.9-1.4 (3H、 $\blacksquare$ 、 $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ )、2.4-2.6 (4H、s +  $\blacksquare$ 、 $\text{NH-CH}_3$  +  $\text{CH-CO}$ )、2.89 and 3.05 (1H each、 $\blacksquare$ 、 $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2$ )、4.01 (2H、s、 $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ )、4.4-4.7 (2H、 $\blacksquare$ 、 $\text{HO-CH-CO}$  +  $\text{N-H-CH-CO}$ )、7.1-7.3 (4H、 $\blacksquare$ 、芳香族-H)。

【0160】

d)  $N^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(S)-ヒドロキシサクシニル]-4'-アセトイミドイルイミノメチレン-L-フェニルアラニン N-メチルアミド・1酢酸塩 (化合物43)

化合物43-c (330 mg、0.79 mmol) をDMF (10 ml) に溶解し0℃に冷却後、TEA (342  $\mu$ l、2.45 mmol) およびエチルアセトイミデート塩酸塩 (110 mg、0.87 mmol) を添加した。0℃で30分、室温で30分攪拌した後、0℃でHOBT (120 mg、0.87 mmol)、O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (260 mg、1.66 mmol)、EDC (230 mg、1.19 mmol) およびTEA (230  $\mu$ l、1.66 mmol) を順に添加した。4℃で2時間攪拌後、溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラム (シリカゲル; 20 g、クロロホルム: メタノール: 酢酸=80:10:5 からメタノール: 酢酸=1:1の混合溶媒で溶出) で精製した。得られた精製物を酢酸 (20 ml) に溶解し、5% パラジウム炭素 (50%湿体、300 mg) を添加後、水素を流しながら室温で2時間激しく攪拌した。触媒を濾別後、酢酸を減圧留去し得られた残渣にAcOEt (20 ml) を加え析出した固体を濾取することにより白色固体の表記化合物 (250 mg、64%) を得た。

Rf値; 0.16 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=5:2:1)、0.50 (n-BuOH:

AcOH : 水 = 4 : 1 : 1)、FABMS ( $M^+ + 1$ ) : 436。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm ; 0.83 (6H, ■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.1-1.6 (3H, ■、 $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.97 (3H, s、 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ )、2.25 (3H, s、 $\text{C-CH}_3$ )、2.6-2.8 (4H、s + ■、 $\text{NH-CH}_3$  +  $\text{CH-CO}$ )、2.9-3.3 (2H、■、 $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2$ )、4.03 (2H, s、 $\text{CH}_2\text{-NH}$ )、4.4-4.6 (2H、■、 $\text{NH-CH-CO}$  +  $\text{HO-CH-CO}$ )、7.28 (4H、■、芳香族-H)。

【0161】

【製造例44】

$\text{N}^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]- $\text{N}^e$  -アセトイミドイル-L-リジン N-(2-N'N'-ジメチルアミノエチル)アミド・2酢酸塩 (化合物44)

a)  $\text{N}^a$  -[4-tert-ブトキシ-2(R)-イソブチル-3(R or S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]- $\text{N}^e$  -tert-ブチルオキシカルボニル-L-リジン N-(2-N'N'-ジメチルアミノ)エチルアミド (化合物44-a)

化合物3および化合物16を用いて製造例31-aと同様の操作を行い白色固体の表記化合物 (収率69%) を得た。

融点; 102-105 °C、Rf 値; 0.38 (クロロホルム:メタノール=10:1)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.86 (6H, ■、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.2-1.9 (31H, ■、 $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_2\text{-NH}$  +  $(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-Ph}$  +  $\text{C}(\text{CH}_3)_3 \times 2$  +  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、2.22 (6H, s  $\times 2$ 、 $\text{N-CH}_3 \times 2$ )、2.3-2.7 (6H、■、 $\text{CH-CO} \times 2$  +  $\text{CH}_2\text{-Ph}$  +  $\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ )、3.09 (2H、■、 $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ )、3.32 (2H、■、 $\text{OC(=O)NH-CH}_2$ )、4.38 (1H、■、 $\text{NH-CH-CO}$ )、4.65 (1H、■、NH)、6.42 and 6.55 (1H each、■、 $\text{NH} \times 2$ )、7.1-7.3 (5H、■、芳香族-H)。

【0162】

b)  $\text{N}^a$  -[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(R or S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]- $\text{N}^e$  -アセトイミドイル-L-リジン N-(2-N'N'-ジメチルアミノ)エチルアミド・2酢酸塩 (化合物44)

化合物44-a (2.21 g, 3.41 mmol) を用いて製造例39-bと同様の操作を行い、白色無定形粉末の表記化合物 (通算収率12%) を得た。



融点；95-101℃、Rf値；0.082（クロロホルム：メタノール：酢酸=5：2：

1)、0.14（n-BuOH：AcOH：水=4：1：1）、FABMS（ $M^+ + 2$ ）：548。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm；0.87 (6H, ■,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.2-1.9 (13H, ■,  $\text{CH}_2$   
 $\text{CH}_2\text{-NH} + \text{CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-Ph} + \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.95 (6H, s x 2,  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$  x 2)  
 、2.21 (3H, s,  $\text{C-CH}_3$ )、2.4-2.7 (4H, ■,  $\text{CH-CO}$  x 2 +  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ )、2.92 and  
 2.95 (6H, s each,  $\text{N-CH}_3$  x 2)、3.2-3.4 (4H, ■,  $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ )、3.5-3.  
 7 (2H, ■,  $\text{NH-CH}_2$ )、4.15 (1H, ■,  $\text{NH-CH-CO}$ )、7.1-7.3 (5H, ■, 芳香族  
 -H)。

【0163】

【製造例45】

$\text{N}^a$  - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-メチルサクシニル]-  
 $\text{N}^e$  - プロピオンイミドイル-L-リジン N-メチルアミド・1酢酸塩（化合物  
 45）

化合物22-bを用いて製造例22-c、d、eと同様の操作（但し、エチルアセトイ  
 ミデート塩酸塩の代わりにエチルプロピオンイミデート塩酸塩を使用）を行い、  
 白色固体の表記化合物（通算収率42%）を得た。

融点；113-119℃、Rf値；0.15（クロロホルム：メタノール：酢酸=5：2：

1)、0.47（n-BuOH：AcOH：水=4：1：1）、FABMS（ $M^+ + 1$ ）：400。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm；0.8-0.9 (6H, ■,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.0-1.1 (4H, ■,  $\text{CO-CH-CH}_3$   
 +  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、1.27 (3H, ■,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ )、1.3-1.9 (8H, ■,  $\text{CH}_2\text{-CH}$   
 $(\text{CH}_3)_2 + (\text{CH}_2)_3\text{-CH}_2\text{-NH}$ )、1.94 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ )、2.2-2.6 (4H, ■,  $\text{CH}_2\text{-}$   
 $\text{CH}_3 + \text{CH-CO}$  x 2)、2.70 (3H, ■,  $\text{NH-CH}_3$ )、3.21 (2H, ■,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ )、4.30 (  
 1H, ■,  $\text{NH-CH-CO}$ )。

【0164】

【製造例46】

$\text{N}^a$  - [4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-[3-(4'-グアニジノフ  
 ェニル)プロピル]サクシニル]-L-オルニチン-N-メチルアミド・2酢酸塩（化  
 合物46）

a)  $\text{N}^a$  - [4-tert-ブトキシ-2(R)-イソブチル-3(RS)-[3-[4'-( $\text{N}^1, \text{N}^2$ -ジベンジ

ルオキシカルボニルグアニジノ) フェニル] プロピル] サクシニル]-N<sup>e</sup>-ベン  
ジルオキシカルボニル-L-リジン N-メチルアミド (化合物46-a)

化合物7および化合物20を用いて製造例22-a、bと同様の操作を行い無色油状  
の表記化合物 (収率93%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm ; 0.86 (6H、■、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、1.0-1.9 (20H、s + ■、  
(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH + (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> + C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> + CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2.2-2.8 (7H、  
■、CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> + CH-CO x 2 + NH-CH<sub>3</sub>)、2.9-3.5 (2H、■、CH<sub>2</sub>-NH)、4.47 (1H  
、■、NH-CH-CO)、5.0-5.3 (6H、■、CH<sub>2</sub>-Ph x 3)、6.4-6.7 (2H、■、NH x  
2)、7.0-7.2 (2H、■、NH x 2)、7.2-7.5 (16H、■、芳香族-H + NH)。

【0165】

b) N<sup>a</sup>-[4-(ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(RS)-[3-(4'-グアニジノ  
フェニル) プロピル] サクシニル]-L-オルニチン-N-メチルアミド・2酢酸塩 (化  
合物46)

化合物46-aの化合物を用いて製造例23-b、cと同様の操作を行い白色無定形粉  
末の表記化合物 (通算収率25%) を得た。

Rf 値 ; 0.04 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 5 : 2 : 1)、0.34 (n-BuOH  
: AcOH : 水 = 4 : 1 : 1)、FABMS (M<sup>+</sup>+1) : 492。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm ; 0.86 (6H、■、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、1.0-1.8 (11H、■、(CH<sub>2</sub>  
)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> + (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> + CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、1.89 (6H、s x 2、CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H)  
、2.17 (1H、■、CH-CO)、2.5-2.9 (8H、s + ■、CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> + CH<sub>2</sub>-NH + CH-CO  
+ NH-CH<sub>3</sub>)、4.28 (1H、■、NH-CH-CO)、7.1-7.3 (4H、■、芳香族-H)。

【0166】

### 【試験例1】

#### コラゲナーゼ阻害活性測定

本発明の化合物および対照化合物のヒト線維芽細胞より得られたコラゲナーゼ  
阻害活性をY. Murawaki らの方法 [Journal of Hepatology, 18, p.328-334 (199  
3)] により測定した。プロコラゲナーゼを35℃で 2 mM アミノフェニル酢酸水銀  
と2時間インキュベーションすることにより活性化した。フルオレッセイン標識  
化ウシタイプ I コラーゲンを基質として用い阻害活性を測定した。0.4M 塩化

ナトリウム、10 mM 塩化カルシウムを含む50 mM トリス塩酸緩衝液 pH 7.5 中の基質 (0.5 mg / ml)の溶液に、活性化したコラゲナーゼを添加した。得られた溶液を35℃において2 時間インキュベーションした。基質の酵素消化を80 mM o-フェナントロリンの添加により停止、25 μg / ml ブタ膵臓エラスターゼを上述のトリス塩酸緩衝液に溶解したものを加え、37℃において10分間インキュベーションした。得られた溶液に70%エタノール、0.67 M 塩化ナトリウムを含む170 mM トリス塩酸緩衝液pH 9.5を加え、未消化の基質を3000 gで20分間遠心することにより沈殿させた。上清を採取し、励起波長495 nm、測定波長520 nmにおける蛍光強度を測定し、阻害活性を求めた。IC<sub>50</sub>は基質の切断を酵素単独により達成される切断を50%に減少する、消化酵素におけるアッセイした化合物の濃度である。測定結果は表1に示した。尚、対照化合物1は、N-[4-(N-ヒドロキシミノ)-2(R)-n-プロピルオキシメチレン-3(S)-イソプロピルチオメチレンサクシニル]-O-メチル-L-チロシン-N-メチルアミドであり、米国特許第5442110号明細書を参考に合成した。

【0167】

【表1】

MMP-1 に対する阻害活性 (IC<sub>50</sub>値、nM)

化合物	MMP-1 阻害活性
化合物24	5
化合物25	10
化合物27	7
化合物28	10
化合物30	10
化合物31	12
化合物34	13
化合物36	14
化合物46	15
対照化合物1	11

【0168】

## 【試験例2】

## ストロメライシン阻害活性測定

本発明の化合物および対照化合物のヒト線維芽細胞より得られたストロメライシン阻害活性をトワイニングの方法[アナリティカルバイオケミストリー(Anal. Biochem.) 143, p30. (1984)]により測定した。プロストロメライシンを37℃で 20  $\mu$ g/ml ヒトプラスミンと2 時間インキュベーション後、2.8 mg/ml ジイソプロピルフルオロホスフェート溶液を加え反応を停止させ活性化した。フルオレッセイン標識化カゼインを基質として用い阻害活性を測定した。10mM 塩化カルシウムを含む 50mM トリス塩酸緩衝液 pH7.8中の基質(1 mg/ml) の溶液に、活性化したストロメライシンを添加した。得られた溶液を37℃において2 時間インキュベーションした。基質の酵素消化を5 %トリクロロ酢酸の添加により停止し、未消化の基質を3000 gで20分間遠心することにより沈殿させた。上清を採取し、0.

5 M トリス塩酸緩衝液 pH8.5 を加え、励起波長495nm、測定波長520nm における蛍光強度を測定し、阻害活性を求めた。IC<sub>50</sub>は基質の切断を酵素単独により達成される切断を50%に減少する、消化酵素におけるアッセイした化合物の濃度である。測定結果は表1に示した。いずれも対照化合物と同じ立体配置を有する異性体は、それぞれ対照化合物と比較して同等あるいはそれ以上の阻害活性を示した。

【0169】

【表 2】

MMP-3 に対する阻害活性 (IC<sub>50</sub> 値、nM)

化合物	MMP-3 阻害活性
化合物23	16
化合物24	18
化合物26	40
化合物27	60
化合物30	12
化合物31	11
化合物32	12
化合物33	12
化合物34	11
化合物35	19
化合物36	9
化合物37	50
化合物41	18
化合物42	24
化合物44	17
化合物46	42
対照化合物 1	100

【0170】

## 【試験例 3】

TNF- $\alpha$  産生抑制作用測定

ヒト単球系白血病細胞株 U937 [ 5%ウシ胎仔血清 (免疫生物研) を加えたRPMI 1640 (日水製薬) を用いて、37℃、5% CO<sub>2</sub> 培養器内で培養後、マルチウェルプ

レート各ウェルに $1 \times 10^6$  個 / 1 ml ずつ分注後、Phorbol 12-myristate 13-acetate (和光純薬)  $10^{-7}$  M 存在下で一夜培養し、マクロファージ様細胞に分化させた] に大腸菌 0127: B8 株由来のLipopolysaccharide (Sigma)  $0.1 \mu\text{g/ml}$  を単独あるいは本発明の化合物と同時に添加し、 $37^\circ\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  培養器内で 6 時間培養した。培養終了後、培地を採取し 3000 rpm、10 分間遠心分離して上清を精製水で希釈し TNF- $\alpha$  測定用キット (Genzyme) を用いて測定した (表 3)。尚、対照化合物 2 は  $\text{N}^2$ -[3S- ヒドロキシ-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2R- イソブチルサクシニル]-L-tert-ロイシン- $\text{N}^1$ -メチルアミドであり、GB 2268934A を参考に合成した。

【0171】

【表 3】

TNF- $\alpha$  変換酵素に対する阻害活性 ( $\text{IC}_{50}$  値、nM)

化合物	TACE に対する阻害活性
化合物 22	2080
化合物 23	1193
化合物 24	480
化合物 34	1040
化合物 41	1012
化合物 44	129
化合物 46	460
対照化合物 2	3300

【0172】

## 【試験例 4】

ラットにおける経口吸収性試験

本発明の化合物を注射用蒸留水に溶解し、ラット (Lewis 系、雄、体重約 20

0g) に100mg/kg経口投与した。投与後30分から4 時間後まで、ラット眼底より経時的に採取した血液を遠心処理(3000rpm、10分、4℃)し、血漿サンプルとした。血漿サンプル200  $\mu$ l を限外濾過ユニット(セントリフリー-MPS-3, 排斥分子量30000 : Amicon Corp., Beverly, MA) により1500G、3 分間限外濾過した。この濾液10  $\mu$ l を、1.5mM APMAにより活性化した精製ウサギMMP-3 20  $\mu$ l、合成基質溶液(MocAc-Arg-Pro-Lys-Pro-Val-Glu-Nva-Trp-Arg-Lys(Dnp)-NH<sub>2</sub>、ペプチド研究所) 60  $\mu$ l と混合し、37℃にて2 時間反応させた。これに、3%酢酸水溶液900  $\mu$ l を加え反応を停止させた。得られた溶液の蛍光強度(励起波長325nm、測定波長393nm) を測定し、本発明の化合物の濃度を変化させて作成した検量線より、ラット血漿サンプル中の化合物濃度を算出した。得られた値から、化合物の30分から4 時間までの血漿中薬物濃度下面積(AUC<sub>0.5-4</sub>) を算出した(表4)。

【0173】

【表4】

化合物の血漿中薬物濃度下面積 (AUC<sub>0.5-4</sub>)

化合物	AUC <sub>0.5-4</sub> (ng · h/ml)
化合物22	9128
化合物23	4757
化合物39	14996
化合物41	3131
化合物42	6255
化合物43	3289
化合物44	1929
化合物45	7067
化合物46	3379
対照化合物 2	1574



【0174】

【試験例5】

急性毒性試験

本発明の化合物を注射用蒸留水に10 mg / mlの濃度で溶解した。この溶液をマウス尾静脈から 10 mg / kg で注入しマウスの状態を8日間観察した。  
全ての本発明の化合物（製造例22～46で製造の化合物）において死亡例、および体重減少は認められなかった。

【0175】

次に、本発明によって提供される一般式(I)の化合物を含有する製薬学的調製物を示す。

【製剤例1】

(軟膏剤) 次の成分を含有する軟膏剤は常法により製造することができた。

A;	成分	用量
	白色ワセリン	93 g
	流動パラフィン	5 g
	一般式(I) 化合物	2 g
	全量	100 g

B;	成分	用量
	白色ワセリン	93 g
	精製ラノリン	5 g
	一般式(I) 化合物	2 g
	全量	100 g

C;	成分	用量
	白色ワセリン	98 g
	一般式(I) 化合物	2 g
	全量	100 g

## 【製剤例 2】

(点眼剤) 次の成分を含有する点眼剤は常法により製造することができた。

A;	成分	用量
	一般式(I) 化合物	2 g
	塩化ナトリウム	0.33 g
	滅菌精製水	適量
	全量	100 ml

B;	成分	用量
	一般式(I) 化合物	2 g
	塩化ナトリウム	0.26 g
	無水リン酸二水素ナトリウム	0.56 g
	無水リン酸一水素ナトリウム	0.28 g
	0.002%塩化ベンザルコニウム液	適量
	全量	100 ml

C;	成分	用量
	一般式(I) 化合物	2 g
	塩化ナトリウム	0.33 g
	無水亜硫酸ナトリウム	0.10 g
	滅菌精製水	適量
	全量	100 ml

D;	成分	用量
	一般式(I) 化合物	2 g
	塩化ナトリウム	0.33 g
	滅菌精製水	適量
	全量	100 ml

【製剤例3】

(注射剤) 次の成分を含有する注射剤は常法により製造することができた。

A;	成分	用量
	一般式(I) 化合物	2 g
	注射用蒸留水	適量
	全量	100 ml

B;	成分	用量
	一般式(I) 化合物	2 g
	塩化ナトリウム	0.9 g
	注射用蒸留水	適量
	全量	100 ml

C;	成分	用量
	一般式(I) 化合物	2 g
	無水リン酸二水素ナトリウム	28 mg
	無水リン酸水素二ナトリウム	167 mg
	塩化ナトリウム	0.9 g
	注射用蒸留水	適量
	全量	100 ml

【製剤例 4】

(錠剤) 次の成分を含有する錠剤は常法により製造することができた。

A:	成分	1 錠の含有量
	一般式(I) 化合物	100 mg
	乳糖	98 mg
	コーンスターチ	46 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	2 mg
	ステアリン酸マグネシウム	4 mg
	全量	250 mg

B:	成分	1 錠の含有量
	一般式(I) 化合物	100 mg
	乳糖	120 mg
	コーンスターチ	15 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	4 mg
	カルボキシメチルセルロースカルシウム	10 mg
	ステアリン酸マグネシウム	1 mg
	全量	250 mg

【製剤例 5】

(顆粒剤) 次の成分を含有する顆粒剤は常法により製造することができた。

成分	用量
一般式(I) 化合物	2 g
乳糖	1.85 g
コーンスターチ	1.1 g
ヒドロキシプロピルセルロース	50 mg
全量	5 g

【製剤例6】

(カプセル剤) 次の成分を含有するカプセル剤は常法により製造することができた。

成分	用量
一般式(I) 化合物	100 mg
乳糖	35 mg
コーンスターチ	60 mg
ステアリン酸マグネシウム	5 mg
全量	200 mg

次の記号は本明細書及び特許請求の範囲においてそれぞれ以下の意味で使用している。

【化35】

$$N^a = N^{\alpha}$$

$$N^e = N^{\varepsilon}$$

$$N^d = N^{\delta}$$

$$N^g = N^g$$

$$N^w = N^{\omega}$$

【0176】

【発明の効果】

本発明で提供される化合物、例えば一般式(I)の化合物は、メタロプロテイナーゼ阻害活性を示し、MMPs及び、またはTNF- $\alpha$ 変換酵素に対して優れた阻害活性を有し、且つ従来化合物と比較して飛躍的にバイオアベイラビリティが向上している。よってこれら化合物は、組織分解に関する疾病に対して適用した場合に、優れた作用効果が得られ、且つ治療及び、又は予防効果の期待できるものである。

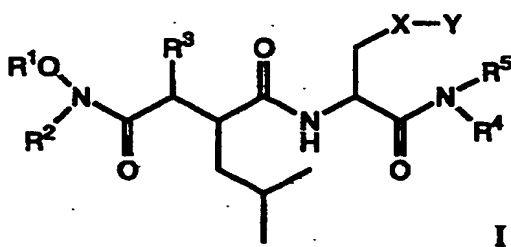
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 高いメタロプロテイナーゼ阻害活性を有しているばかりでなく、飛躍的に経口吸収性などの生体での薬物の利用性や生物活性を向上せしめ、医薬として有用な化合物、その製造中間体及びその製造方法を提供する。

【解決手段】 下記一般式（I）：

【化1】



〔式中、 $R^1$ は水素または水酸基の保護基を表し、 $R^2$ は水素またはアミノ基の保護基を表し、 $R^3$ は水素、水酸基、未置換又は置換の $(C_1-C_6)$ アルキレン基、未置換又は置換のアリール $(C_1-C_6)$ アルキレン基を表し、 $R^4$ 及び $R^5$ は、同一又は異なって、水素、未置換又は置換の $(C_1-C_{11})$ アルキレン基、 $(C_3-C_6)$ シクロアルキル基又はヘテロサイクリル基を表し、 $X$ は $(C_1-C_6)$ アルキレン基またはフェニレン基を表し、 $Y$ は $-A-B$ 基または $B$ 基を表し（ここで $A$ は $(C_1-C_6)$ アルキレン基、イミノ基または $(C_1-C_6)$ アルキレンイミノ基を表し、 $B$ は水素、アミノ基、アミジノ基、アシルイミドイル基、未置換又は置換のイミダゾリル基、保護されてもよいビスホスホノメチリジン基または保護されてもよいビスホスホノヒドロキシメチリジン基を表す〕で表される化合物、またはその塩は、医薬及び／又は獣医組成物、特にマトリックスメタロプロテイナーゼ類や腫瘍壊死因子 $\alpha$ （TNF $\alpha$ ）変換酵素を阻害するメタロプロテイナーゼ阻害剤として有用である。

【選択図】 なし

特平 9-362364

【書類名】

職権訂正データ

【訂正書類】

特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】

390010205

【住所又は居所】

富山県高岡市長慶寺530番地

【氏名又は名称】

富士薬品工業株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】

100097582

【住所又は居所】

東京都渋谷区渋谷1丁目10番7号 グローリア宮

益坂 I I I 305

【氏名又は名称】

水野 昭宜

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [390010205]

1. 変更年月日	1990年10月29日
[変更理由]	新規登録
住 所	富山県高岡市長慶寺530番地
氏 名	富士薬品工業株式会社



